

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
ehemaliger Direktor : Prof. Dr. med. G. A. Neuhaus

Therapievergleiche bei der infektiösen Hepatitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Leonore Albert

aus Großpostwitz/Kreis Bautzen

Gerhard Rasch

aus Stendal/Altmark

1973





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550808_0004

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Neuhaus

Therapievergleiche bei der infektiösen Hepatitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Leonore Albert

aus Großpostwitz/Kreis Bautzen

Gerhard Rasch

aus Stendal/Altmark

Referent: Frau Professor Dr. M. Alexander

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Fuchs

Promoviert am: 9.7.1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Wir widmen diese Dissertation unserem Freund
Axel Biermann, der kurz vor Vollendung dieser
gemeinsamen Arbeit gestorben ist.

Erklärung

Da die gegenwärtige Promotionsordnung fordert, daß aus einer solchen Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

Die Abschnitte 1, 2, 3 und 5b wurden von Leonore Albert, die Abschnitte 4 und 5a von Axel Biermann und die Teile 5c, 6 und 7 von Gerhard Rasch bearbeitet.

Gliederung

	Seite
1. Problemstellung	5
2. Literaturübersicht über bisher geübte Therapien	7
3. Übersicht der dieser Arbeit zugrundeliegenden Therapieformen	12
4. Material und Methode	18
5. a) Statistische Auswertung über das Verhalten der Transaminase SGPT bei unterschiedlicher Therapie der Virushepatitis	40
b) Statistische Auswertung über das Verhalten des Serumbilirubins bei unterschiedlicher Therapie der Virushepatitis	47
c) Statistische Auswertung über die Normali- sierungsdauer des Serumbilirubins und der SGPT bei unterschiedlicher Therapie	56
6. Diskussion der Ergebnisse und Schluß- folgerungen	65
7. Zusammenfassung	73
8. Literaturverzeichnis	74

1. Problemstellung

Die Virushepatitis ist heute neben der Tuberkulose und dem Scharlach die häufigste meldepflichtige Infektionskrankheit. Auf Grund des Zahlenmaterials seit dem 1.1.1962 (Einführung der Meldepflicht nach dem Bundesseuchengesetz) läßt sich ein Anstieg der Virushepatitiserkrankungen verzeichnen:

<u>Jahr</u>	<u>Zahl der Meldungen</u>
1962	13817
1967	21472

Diese tatsächlich gemeldeten Fälle stellen nur 10 % der nach der Mortalitätsziffer geschätzten Erkrankungshäufigkeit dar. Die erhebliche Dunkelziffer dürfte in erster Linie die Frequenz der anikterischen Virushepatitis (erschwerter Diagnosefindung) umfassen. Ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer liegt die Morbidität in der Bundesrepublik zur Zeit bei 30 - 40 Fällen, mit einer Letalität von 0,1 - 1,0 %.

Ätiologisch lassen sich zwei Formen der Virushepatitis unterscheiden:

die vorwiegend durch Schmierinfektionen verbreitete Hepatitis epidemica (Hepatitis A) mit kurzer Inkubationszeit

und

die vorwiegend durch Spritzen und Transfusionen übertragene Inokulations- oder Serumhepatitis (Hepatitis B) mit langer Inkubationszeit.

Ogleich seit vielen Jahren international über die Natur des Hepatitisvirus geforscht wird, weiß man wenig. Die meisten Autoren unterscheiden aus epidemiologischen Gründen zwischen Virus A (Hepatitis epidemica) und Virus B (Serumhepatitis). Virus A wird eine Inkubationszeit von 6 - 42 Tagen, Virus B eine von 60 - 100 Tagen zugeordnet (4,34,37, 45,73,90,122,171,186).

Mit Hilfe elektronenmikroskopischer Verfahren entdeckte man das Australia-Antigen, das im Serum von fast 100 % aller Fälle, bei denen klinisch und laboratoriumsdiagnostisch eine Serumhepatitis gesichert war, gefunden werden konnte. Die Suche nach einem entsprechenden Antigen-Körper im Serum der an einer Hepatitis epidemica Erkrankten, brachte noch keine eindeutigen Ergebnisse. Zum Unterschied zu Viren vergleichbarer Größe weist das Australia-Antigen keine klare Struktur auf, enthält keine Nucleinsäuren und die Infektiosität von antigenhaltigem Blut ist nicht in allen Fällen gesichert. Diese Befunde sprechen eher dafür, daß es sich bei diesem Eiweißkörper um ein spezifisches Nebenprodukt der Virussynthese handelt (3,25,49,82,92,96,120,140,153, 161,165).

Die Mehrzahl der Fälle von Virushepatitis neigt zu spontaner Ausheilung, jedoch treten auch immer wieder Komplikationen und unerwünschte Spätfolgen auf. So kann es zu Lebernekrosen, akuter Leberdystrophie mit Coma hepaticum und Übergänge in chronische Hepatitis und Lebercirrhose kommen (53,55,58,94,103,115,118,152,176,185). Eine vertretbare Therapie der Virushepatitis sollte daher imstande sein, schwere Verläufe und bleibende Leberzellschädigungen zu vermeiden oder wenigstens auf ein Minimum zu reduzieren. Gleichzeitig sollte die spontane Ausheilung unterstützt und beschleunigt werden.

Das unbekannte Hepatitisvirus läßt heute noch keine spezifische Pharmakotherapie zu, und es ist umstritten, ob die Virushepatitis bisher überhaupt sinnvoll behandelt werden kann.

2. Literaturübersicht über bisher geübte Therapien

Auf Grund ihrer Wichtigkeit als einer im Anstieg begriffenen "Volksseuche" existieren gegen die infektiöse Hepatitis unzählige Behandlungsvorschläge, die meist mit ähnlicher Entschiedenheit abgelehnt wie von anderer Seite empfohlen werden. Außenseiter sollen sogar die Anwendung von Schafsläusen, Bockbier, Sauerkrautsaft, Eigenharn und Eiswasserklysmen propagiert haben (88,101).

Die Literaturübersicht über bisher geübte Therapien zeigt in fast jeder größeren Arbeit eine Auseinandersetzung mit der unspezifischen Basistherapie bei infektiöser Hepatitis. Sie umfaßt die Maßnahmen Bettruhe und Leberdiät mit auswegener Vitamingabe. Vor allem die Bettruhe wird von den meisten Autoren auf Grund guter physiologischer und ärztlicher Erfahrungen für notwendig gehalten (16,24,40,74,80, 88,95,101,131,136,165). Gegenteilige Beobachtungen und keine nachteilige Beeinflussung des Hepatitisverlaufes bei körperlicher Belastung und Vermeidung der Bettruhe finden sich bei Chalmers (31), Swift (174) und Nelson (123).

(Über die bessere Leberdurchblutung im Liegen siehe S. 14).

Ebenso geteilt sind die Ratschläge über die Diät bei akuter Virushepatitis. Einigkeit besteht nur in dem Punkt, daß die Entgiftungsleistung der Leber nicht unnötig belastet werden sollte.

In älteren Arbeiten wird die eiweißarme Kost noch angeraten (41,59,105), dagegen wird heute die Meinung vertreten, daß durch Anreicherung von Eiweiß ein proteinogener Leberschutz erzielt werden kann (85,164) und die Gabe von reichlich Eiweiß in der Nahrung günstiger erscheint (31,33). Die Diät der Hepatitiskranken sollte möglichst wenig Fett enthalten, schlägt Colwell (36) vor; daß eine fettreiche Diät gut vertragen wurde und zu einem rascheren Heilerfolg führte, wollen andere Autoren mit ihren Arbeiten bewiesen haben (31,39,130,170).

Reichliche Kohlenhydratkost soll in Form von Glykogen die Leberzelle stützen. Durch Untersuchungen soll jedoch erkannt worden sein, daß der Glykogengehalt der Leber in keiner Relation zur Schwere der Hepatitisserkrankung steht (6), so empfehlen andere Autoren, die übermäßige Kohlenhydratzufuhr zugunsten von kalorisch ausreichender einzuschränken (98,167). Vitamine gehören zur Basistherapie und sollten vor allem in der Nahrung enthalten sein (101,145,173). Zeigen sich durch die Erkrankung Vitaminmangelsymptome, was bei der akuten Virushepatitis mit konsekutivem Vitamin K-Resorptionsstörungen häufig zutrifft, sind zusätzliche Gaben indiziert. Als Therapeutikum wurde dagegen Vitamin C von einigen Autoren empfohlen, hohe Dosierungen erzielten in ihren Untersuchungen gute Behandlungsergebnisse (7,10,90), dagegen beschreiben Wildhirt und Küchenmeister eine vermehrte Bindegewebsproliferation der Leber unter Ascorbinsäuretherapie (97,189,190).

Die guten Erfolge der Vitamin B-Gruppe bei Lebercirrhotikern, hatte zur Folge, daß man sie auch bei der Virushepatitis einsetzte. Die Kombination von Vitamin B₁₂ mit Folsäure wird in der Literatur empfohlen (21,22,30,63,78,79,89,114), was den Widerspruch anderer Autoren herausforderte (99, 117,143).

Fructoselösungen, parenteral appliziert, werden häufig in der Therapie der akuten Hepatitis angewandt. Die Fructose hat gegenüber der Glucose einige Vorteile, sie wird von der Leberzelle schneller assimiliert und hat eine stärker nekrotrope wie eiweißspaltende Wirkung (107). Eine statistische Untersuchung aus Freiburg hat gezeigt, daß Dauer des Klinikaufenthaltes und Abfallen der Serumwerte bei Virushepatitis durch die Infusionsbehandlung nicht signifikant verkürzt werden konnten (72). Zu gleichen Ergebnissen kommt Kautzsch (88).

Glukokortikoide wirken entzündungshemmend, überschießende mesenchymale Reaktionen werden gebremst. Diese Gesichtspunkte wirkten bestimmend auf die Einführung der Gluko-

kortikoide in die Therapie der akuten Hepatitis (3,6,11, 20,25,34,44,50,62,65,66,70,91,98,99,194). Beeindruckend ist ihre Wirkung auf den Ikterus, der innerhalb von fünf Tagen erheblich abklingen soll, was Sherlock unter dem Namen "steroid whitewash effect" in die Literatur brachte (158,159). Welche Vorgänge diesem "Weißwasch-Effekt" zugrunde liegen, ist noch nicht sicher bekannt.

Die meisten Autoren sprechen sich für eine Glukokortikoidtherapie bei akuter Hepatitis mit schweren Verläufen und hohen Serumwerten aus (2,43,68,69,71,74,99,100,101,113, 117,141,166). Dem steht die Arbeit von de Ritis gegenüber, der im Doppelblindversuch mit Prednison keine signifikanten Beeinflussungen der Transaminasen und des Bilirubins gegenüber der Placebogruppe finden konnte (136). Zimmermann kommt in ihrem statistischen Vergleich zu dem Schluß, daß Prednisolonbehandlungen nicht routinemäßig zu empfehlen wären, aber bei schweren Fällen mit drohendem Coma angewendet, die Initialphase verkürzen (193).

Unter der medikamentösen Behandlung der akuten Virushepatitis treten die essentiellen Phospholipide hervor, denen lipotrope und nekrotrope Eigenschaften in Bezug auf die Leber nachgesagt werden (88,102,128,136). Über ihre Anwendung bei akuter Virushepatitis liegen günstige klinische, laborchemische und histologische Ergebnisse vor (1,19,88,181,184).

Cholin und Methionin zeigen im Tierversuch nekrotrope Wirkungen (51). Kühn hat in einer Sammelstatistik in zehn deutschen Kliniken jedoch keine Verkürzung der Liegedauer unter einer Methionin-Cholin-Kombinationsbehandlung gegenüber der Basistherapie beobachten können (100). Ähnliche Ergebnisse weist die Untersuchung von Schettler auf (143). Über gute Erfolge unter Cholintherapie berichten dagegen andere Autoren (60,86,157,190).

Die Literaturübersicht zeigt, wie unsicher man heute noch in der Behandlung der akuten Virushepatitis ist. Es gibt

eigentlich keine therapeutische Maßnahme, die unwidersprochen geblieben wäre. Auch die Fülle an Arbeiten über Erfolg und Mißerfolg in der Virushepatitistherapie ist eher entmutigend denn bestärkend.

Es mag auf den ersten Blick unsinnig erscheinen, nun eine weitere Untersuchung an die Vielzahl anderer zu fügen. Wir sind jedoch von der Berechtigung dieser Arbeit überzeugt, weil wir glauben, Fehlerquellen anderer Untersuchungen durch strengere Auswahlkriterien und direkten Vergleich mehrerer Therapievorschläge vermeiden zu können. So fanden wir, daß nur in wenigen Arbeiten die anamnestische Vorschädigung der Leber ausgeschlossen wurde, Patienten, die neben der akuten Hepatitis Infekte, manifeste Organleiden oder Neoplasmen hatten, zum Teil mit in die Statistik eingingen, und auch eine Trennung nach Alter und Geschlecht der Erkrankten nicht immer durchgeführt wurde. Wir sind der Meinung, daß diese Imponderabilien wesentlich sind und zu Irrtümern in der Bewertung führen können und haben dies in unserer Arbeit berücksichtigt.

Außerdem erscheint es uns auch vorteilhaft, gleich mehrere Therapiearten unter gleichen Kriterien zu prüfen, und nicht wie in einigen anderen Untersuchungen nur ausschließlich zwei Formen zu vergleichen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun eine statistische Gegenüberstellung von fünf häufig verwandten Behandlungsvorschlägen und deren Einfluß auf das Gesamtbilirubin und die Transaminase SGPT stattfinden. Mittels Kontrolle dieser Serumfaktoren an festgesetzten Stichtagen soll einmal ermittelt werden, ob eine der vorliegenden Therapieformen einen signifikant schnelleren Abfall der pathologisch erhöhten Werte bewirkt, zum anderen, ob eine signifikant schnellere Ausheilung der Virushepatitis durch eine dieser Therapien erreicht werden kann.

Zur Auswertung wurden 558 Krankengeschichten an einer Virushepatitis erkrankter Patienten, die im Zeitraum von 1960 -

1971 im Klinikum Westend stationär behandelt wurden, herangezogen. Um ausreichend statistisches Material für jede Therapiegruppe zu sichern, mußten einige ebenfalls häufig praktizierte Therapievorschläge unberücksichtigt bleiben, so daß sich diese Arbeit ausschließlich mit dem Vergleich von fünf Therapieformen befaßt, die des fteren aber auch in anderen Kliniken angewandt werden.

Grundsätzlich stand jeder Patient unter einer sogenannten Basistherapie, die entweder ohne zusätzliche Medikamente, meist aber in Verbindung mit Pharmaka verabreicht wurde.

chemische Zusammensetzung:

Litrison^R

1 Drg.: 100 mg D-L-Methionin,
100 mg Cholintartrat,
2 mg Vit.-B1-Chloridhydrochl.,
2 mg Vit. B2,
6 mg Nicotinsäureamid,
3 mg Pantotherylalkohol,
0,1 mg Vit.-B6-hydrochl.,
0,1 mg Biotin,
0,4 mg Folsäure,
0,67 % Vit.-B12-Cyanokpl.,
3 mg Vit.-E-Acetat.

Therapie III: Basistherapie und Essentiale^R
Dosierung/die 3 x 1-2 Kapseln

chemische Zusammensetzung:

Essentiale

175 mg essentielle Phospholipide
3 mg B1-Vit.-nitrat,
3 mg Vit.B2,
3 mg Vit.-B6-hydrochlorid,
3 % Vit.-B12-Cyanokomplex,
15 mg Nicotinsäureamid,
3,3 mg Vit.-E-acetat.

Therapie IV: Basistherapie und Laevuloseinfusion i.v.
5 % Laevuloseinfusion 14 Tage
500 - 1500 ml/die

Therapie V: Basistherapie und Glukokortikoide
Dosierung: zu Beginn 40 mg/die im Dreitagerhythmus reduzierend um jeweils 5 mg, bis zur Erhaltungsdosis von 5 mg/die.

Anmerkung: Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Bezeichnungen Therapie I, Therapie II usw. vereinfacht benutzt und beziehen sich jeweils auf die oben stehende Tabelle.

Erläuterungen zu den Therapieformen

Da es gegen die akute Virushepatitis noch kein Virustatikum oder viruzides Medikament gibt, ist eine Kausaltherapie heute noch nicht möglich. Daher muß sich die Therapie vorerst auf heilungsfördernde Maßnahmen beschränken. Hierzu gehört die Basistherapie, bestehend aus stationärem Krankenhausaufenthalt, Bettruhe, feuchter Wärme, einer Diät und Gabe von Vitamin C

Stationäre Krankenhausbehandlung soll einerseits die Infektion in der Umgebung verhindern, andererseits dem Erkrankten körperliche Schonung gewährleisten.

Physiologische Erkenntnisse haben bewiesen, daß im Sitzen oder Stehen weniger Blut die Leber durchströmt als bei körperlicher Ruhelage. Da zur Regeneration der geschädigten Leberzellen eine ausreichende Durchblutung des Organs Bedingung ist, sollte die durchblutungsfördernde Wirkung der Bettruhe benutzt werden (40,43,44,45,98,123). Mit Hilfe einer flexiblen Wärmesonde wurde in einer Untersuchung von Demling die Durchblutungsänderung der menschlichen Leber gemessen. Es zeigte sich, daß in aufrechter Körperhaltung die Durchblutung etwa bei der Hälfte der Probanden vorübergehend reduziert war (43,44). Chalmers hingegen stellte in einer bekannten Untersuchung fest, daß Patienten unter körperlicher Belastung ebenso schnell gesunden wie ein Vergleichskollektiv mit auferlegter strenger Bettruhe (31). Von einer Verallgemeinerung seines Ergebnisses sollte aber Abstand genommen werden, da es sich bei den Probanden ausschließlich um junge kräftige Soldaten handelte, die nur an einer leichten Form der akuten Virushepatitis erkrankt waren (101). Nach allgemeiner Auffassung sollte die Bettruhe so lange eingehalten werden, bis die Transaminasen und das Bilirubin nahezu normalisiert sind.

Die feuchte Wärme der Kataplasmen für die Dauer von 40 Minuten nach den Mahlzeiten soll beruhigend und spasmolytisch wirken. Ob sie tatsächlich auch eine bessere Durchblutung der Leber bewirken, ist umstritten (44,173).

Um eine unnötige Belastung der Leber zu verhindern, erhält der Erkrankte eine fettarme Leberdiät. Sie enthält reichlich Kohlenhydrate und Eiweiß in Form von Milchprodukten (26,101,144,167). Zusätzliche Gabe von Vitaminen parenteral oder oral scheint bei ausgewogener, vitaminreicher Hepatitisdiät im allgemeinen nicht nötig. Auf Grund klinischer Ergebnisse verabreichen einige Autoren den Hepatitis-erkrankten dennoch hohe Dosen von Vitamin C. Theoretisch wohlfundierte Vorstellungen über die Wirkungsweise der Ascorbinsäure speziell bei der Behandlung der Virushepatitis hat man noch nicht, weiß aber, daß die Leberzelle zum Regenerieren einen gesteigerten Vitaminbedarf hat (144).

Die Medikamente Hepatofalk R und Litrison R wurden gemeinsam in einer Therapieform erfaßt, da beide neben Vitaminen der B-Gruppe Cholin und Nicotinsäureamid enthalten. Gabe von B-Vitaminen wird damit begründet, daß sie für den Normalablauf der intrazellulären Oxydationsprozesse der Leber von Bedeutung sind, und die geschädigte Leberzelle einmal vermindert Vitamine der B-Gruppe enthält, zum anderen durch Anhäufung von toxischen Stoffwechselprodukten einen vermehrten Bedarf zu decken hat (5,8,15,71,75,126,141,178).

Cholin ist eine lipotrope Substanz, die normalerweise vom Organismus synthetisiert werden kann. Besteht ein Cholinmangel, wird die Leber in Richtung Verfettung beeinflusst, außerdem nehmen die Serumalbumine ab, bei gleichzeitiger Zunahme der Phospholipide sowie der α - und β -Globuline (101). Nicotinsäureamidgabe in der Hepatitisbehandlung soll durch Erhöhung des Codehydrasegehalts, die Oxydations- und Reduktionsprozesse des Leberparenchyms fördern (22, 99,143).

Orotsäure ist im Hepatofalk enthalten. Als physiologischer Metabolit der Pyrimidinnucleotidsynthese und damit der Eiweißsynthese, fördert sie die Regeneration der geschädigten Leberzellen. Die außerdem im Hepatofalk enthaltenen Pflanzenextrakte und Galleninhaltsstoffe erzielen choleretische und mild laxierende Wirkung (44).

Die Aminosäure Methionin fördert in den Leberzellen durch Abspaltung von Methyl- und Sulfhydrylgruppen die Entgiftung. Sie soll die geschädigten Zellen vor Nekrosen schützen (101). Methionin gehört zu den Bestandteilen des Litritson.

Basistherapie und Essentialekapseln bilden die Therapiegruppe III. Neben Vitaminen der B-Gruppe enthält das Essentiale essentielle Phospholipide. Diese sind als Bestandteil der Leberzelle Mittler zwischen Mitochondrien und Enzymen. Ihre Synthese ist stör anfällig und energieverbrauchend, die geschädigte Leberzelle ist nicht in der Lage die Synthese fortzusetzen. Die medikamentöse Verabreichung der essentiellen Phospholipide soll einem Mangel vorbeugen (1,139).

Laevulose (= d-Fructose) zeichnet sich durch besondere Leberaffinität und weitgehende Unabhängigkeit vom Insulinmechanismus aus. Diese Eigenschaften besitzt die Glucose nicht. Man bevorzugt daher Laevulose, um durch Glykogenanreicherung die geschädigte Leberzelle widerstandsfähiger zu machen (10,107). Bei oraler Zufuhr von Fructose rechnet man damit, daß 20 % infolge Umwandlung in Glucose durch den Eigenstoffwechsel der Darmwand verloren gehen. Dieser nicht unerhebliche Verlust wird bei intravenöser Laevulosezufuhr vermieden. Diese Applikationsform scheint daher auch sinnvoller. 1000 ml einer 5 % Laevuloselösung enthalten 200 Kcal. Die Glukokortikoidbehandlung der akuten Hepatitis ist nur bei schweren Krankheitsverläufen indiziert, so bei besonders hohen Serumbilirubin- und Transaminasewerten, retardiertem oder fehlendem Bilirubinabfall, drohendem Coma hepaticum oder beginnender Leberdystrophie. Denn, obgleich die Glukokortikoide durch antiphlogistische Wirkung Freisetzung von zytotoxischen Enzymen aus den Lysosomen verhindern und durch Hemmung der mesenchymalen Proliferationen dem Leberparenchym Möglichkeit geben, Nekroseherde durch eigene Regenerationen zu beseitigen, bestehen unerwünschte Nebenwirkungen. Das Hydrocortison

wirkt zum Beispiel immunsuppressiv, so daß natürliche Antigen-Antikörperreaktionen reduziert werden. Dazu sollten bei längerer Therapie mit Glukokortikoiden laufend Kontrollen erfolgen, um rechtzeitig drohenden Eiweißkatabolismus, Hypokaliämie, Steroiddiabetes und Magen-Darm-ulcera zu erkennen (1,2,23,27,38,101,117,165).

4. Material und Methode

1. Patientengut

Zur Erlangung einer verwendbaren Aussage erschien es uns notwendig, möglichst viele Patienten zu untersuchen. So bestand ein großer Teil dieser Arbeit in der Auswertung von 558 Krankengeschichten aus der Infektionsabteilung der Inneren Medizin des Universitätsklinikums Westend Berlin für den Zeitraum von 1960 bis einschließlich 1971.

Dieses Patientengut teilte sich auf in:

Männer			Frauen		
bis 30 J.	130		bis 30 J.	98	
30-50 J.	69		31-50 J.	101	
über 51 J.	84		über 51 J.	76	
	<u>283</u>			<u>275</u>	

2. Formblatt

Zu Beginn der Arbeit stellten wir ein Formblatt mit einer Anzahl verschiedener Kriterien auf, die uns für die Beurteilung des Verlaufs und der eventuellen Ausheilung der Erkrankung wichtig erschienen. Daß einige dieser Kriterien sich später als nicht verwendbar oder überflüssig herausstellten, erklärt sich aus den angewandten statistischen Methoden, aus der Definition des sogenannten Schweregrades oder allein aus technischen Gründen, d.h. der im Klinikbetrieb verständlicherweise nicht möglichen Regelmäßigkeit in der Aufnahme einiger Daten und Untersuchungen.

Folgende Daten wurden in das Formblatt aufgenommen:

a. Geschlecht

1. männlich
2. weiblich

b. Exitus

1. auf Grund der Virus-Hepatitis Erkrankung
2. auf Grund einer Begleiterkrankung

c. Alter

1. bis 30 Jahre
2. 31 - 50 Jahre
3. über 51 Jahre

d. Begleiterkrankung an

1. Herz
2. Nieren
3. Diabetes
4. Neoplasmen
5. Infektionen
6. sonstige Begleiterkrankungen
7. keine Begleiterkrankungen

e. Anamnese

1. allgemeiner, nicht genau eruierbarer Leberschaden
2. Virushepatitis
3. Inokulationshepatitis
4. chronische Hepatitis
5. Fettleber
6. Gallenleiden
7. Lebercirrhose

f. vermutliche Ätiologie der augenblicklichen Virus-Hepatitis-Erkrankung

1. Umgebung (Familie, Bekannte etc.)
2. Spritzen oder Transfusionen in den letzten drei Monaten
3. Berufserkrankungen (Schwestern, Pfleger, Ärzte etc.)
4. nicht eruierbar

g. Klinik (bei der Aufstellung der Anamnese vorliegende Symptome)

1. Hepatomegalie
2. Ikterus
3. Urinverfärbung
4. Stuhlveränderungen
5. Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Gelenkschmerz)
6. Alle Symptome gleichzeitig 1 bis 5

h. Krankheitsbeginn (d.h. Auftreten der ersten Symptome)

1. Januar
2. Februar
3. März
4. April
5. Mai
6. etc.

i. Prodromi (vom Beginn der ersten Symptome bis zur Krankenhausaufnahme)

1. 3 Tage
2. 7 Tage
3. 2 Wochen
4. 3 Wochen
5. 4 Wochen
6. mehr als vier Wochen

j. Gewicht

1. unter 30 kg
2. bis 40 kg
3. bis 50 kg
4. bis 60 kg
5. bis 70 kg
6. bis 80 kg
7. bis 90 kg
8. über 90 kg

k. Dauer der stationären Behandlung

1. bis 20 Tage
2. bis 30 Tage
3. bis 40 Tage
4. bis 50 Tage
5. bis 60 Tage
6. über 60 Tage

l. Wassermannsche Reaktion

1. positiv
2. negativ
3. zweifelhaft
4. nicht gemacht

Weiterhin nahmen wir in unser Formblatt vorgenommene Leberpunktionen und deren Ergebnisse auf, die allerdings nicht in unserer Arbeit verwendet wurden, sondern in eine andere Arbeit eingingen.

In den Formblättern verzeichneten wir außerdem die verabreichten Medikamente mit den dazugehörigen Daten, Gesamtdosierungen und Tagesdosen.

Nach Aufnahme dieser Daten kamen wir im Verlaufe unserer statistischen Auswertungen zu der Überzeugung, daß zur Erlangung einer echten signifikanten Aussage an dieser Stelle bereits ein Teil der Krankengeschichten aus unserem Patientengut herausgenommen werden mußte.

So entzogen wir der statistischen Auswertung alle Patienten mit einer Anamnese, die ein Gallenleiden, eine Fettleber, eine chronische Hepatitis, eine Leberzirrhose oder einen nicht genau eruierbaren Leberschaden enthielt.

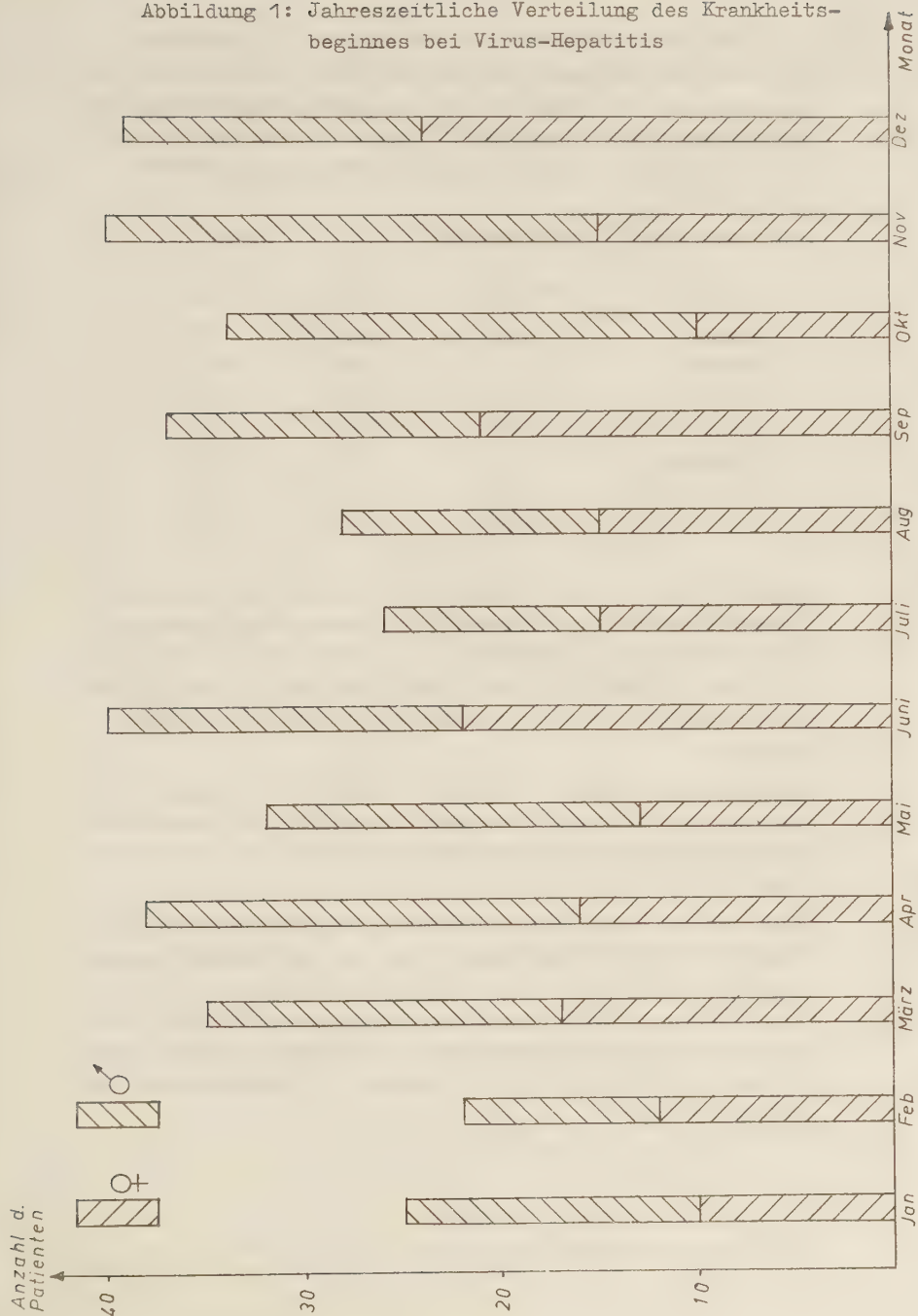
Weiterhin verminderten wir das Untersuchungsmaterial um alle Patienten mit einer Begleiterkrankung. Wir gingen hierbei von der Überlegung aus, daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, daß der Verlauf, die Dauer und der "Schweregrad" einer Virushepatitis unabhängig von einer scheinbar beziehungslosen Begleiterkrankung sind, was wir in der Literatur zum Teil bestätigt fanden (2). Durch diese Maßnahmen reduzierte sich unser Patientengut auf eine Zahl von 396 Krankengeschichten.

Die Position des Krankheitsbeginns teilten wir in die zwölf Monate des Jahres auf, um eine möglicherweise bestehende jahreszeitliche Häufung der Erkrankung festzustellen. Ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen, eine nicht ausreichende Zahl von Patienten oder eine Beeinflussung durch eine Epidemie handelt, vermögen wir nicht zu beurteilen, jedenfalls konnten wir eine signifikante Häufung von Erkrankungen zu einer bestimmten Jahreszeit nicht feststellen.

Wir erhielten folgende jahreszeitliche Verteilung:

	Frauen	Männer	Gesamt
Jan.:	10	15	25
Feb.:	12	10	22
Mär.:	17	18	35
Apr.:	16	22	38
Mai :	13	19	32
Jun.:	22	18	40
Jul.:	15	11	26
Aug.:	15	13	28
Sep.:	21	16	37
Okt.:	10	24	34
Nov.:	15	25	40
Dez.:	24	15	39
	190	206	396

Abbildung 1: Jahreszeitliche Verteilung des Krankheitsbeginnes bei Virus-Hepatitis



Die Zeit der Prodromi teilten wir in sechs Positionen auf, um einen Wert zu erhalten, der uns eine Aussage über eine durchschnittliche "Wartezeit" des Patienten erlaubt, bevor dieser sich in eine fachgemäße Behandlung begibt (Abb. 2).

Wir erhielten folgende Werte:

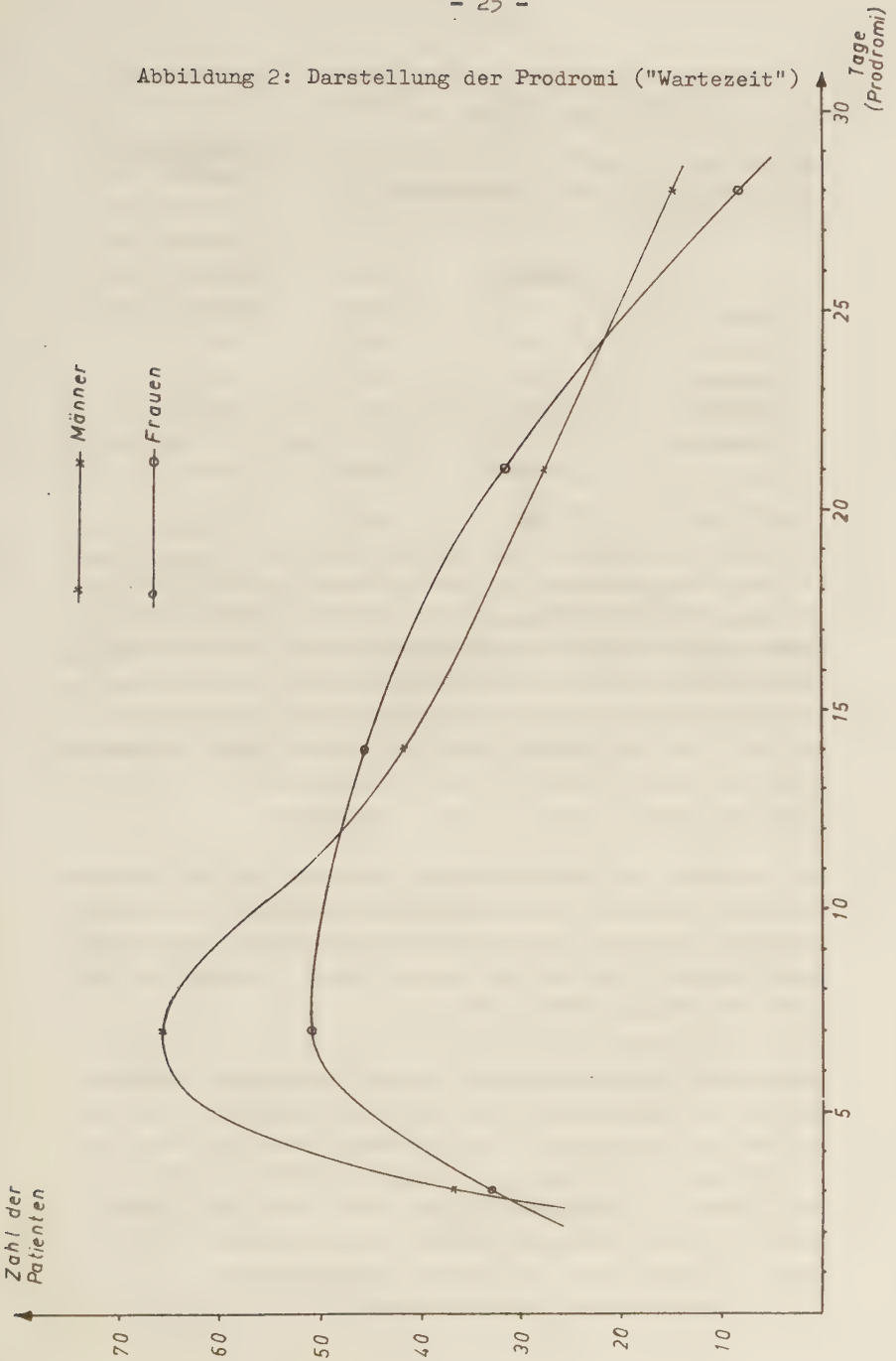
	Männer	Frauen	Gesamt
3 Tage	37	33	70
7 Tage	66	51	117
2 Wochen	42	46	88
3 Wochen	28	32	60
4 Wochen	15	8	23
über 4 Wochen	18	20	39
	206	190	396

Außerdem wollten wir herausfinden, ob mit der verlängerten Inkubationszeit der Serumhepatitis auch eine Verlängerung der Prodromalzeit einhergeht, d.h. eine möglicherweise bestehende Dissemination der Einzelsymptome in der Prodromalzeit vorliegt, die den Patienten erst später zum Arzt führen.

Diese Aussage kann allerdings in jedem Falle angezweifelt werden, da nicht mit Sicherheit zu sagen ist, ob es sich bei allen der vorliegenden Fälle wirklich um eine Serumhepatitis gehandelt hat.

Außerdem ist nicht auszuschließen, daß auch Patienten aus unserem übrigen Patientenmaterial an einer Serumhepatitis erkrankt sind, da nach neueren Untersuchungen die Serumhepatitis auch oral übertragen werden kann (42,182), wir aber nur solche als Serumhepatitis erkrankten Fälle herausfinden konnten, die zuvor Spritzen oder Transfusionen erhalten hatten.

Abbildung 2: Darstellung der Prodromi ("Wartezeit")



Wir erhielten folgende Ergebnisse:

Von unseren 396 verbliebenen Patienten litten wahrscheinlich 130 unter einer Serumhepatitis.

Die Prodromi teilten sich folgendermaßen auf:

	Männer	Frauen	Gesamt
3 Tage	19	16	35
7 Tage	24	18	42
2 Wochen	10	9	19
3 Wochen	6	7	13
4 Wochen	4	4	8
mehr als 4 Wochen	7	6	13
	70	60	130

Vergleicht man nun mit den oben aufgezeichneten Prodromi, so kann man feststellen, daß dort ebenfalls die Maxima bei 3 und 7 Tagen liegen, unsere Annahme einer Dissemination der Einzelsymptome bei Serumhepatitis nicht zutrifft.

An dieser Stelle wäre zu bemerken, daß wir feststellen konnten, daß von unseren ursprünglich 558 Fällen 45 Erkrankungen wahrscheinlich als Berufserkrankungen anzusehen sind, was einen Prozentsatz von 8 ausmacht.

Die Aufnahme der Wassermannschen Reaktion, die wir aus der Literatur auch bei Virus-Hepatitis als positiv kannten, erwies sich später als unbrauchbar, da auch hier einmal die Regelmäßigkeit fehlte, zum anderen diese Suchreaktion doch nicht so häufig positiv war.

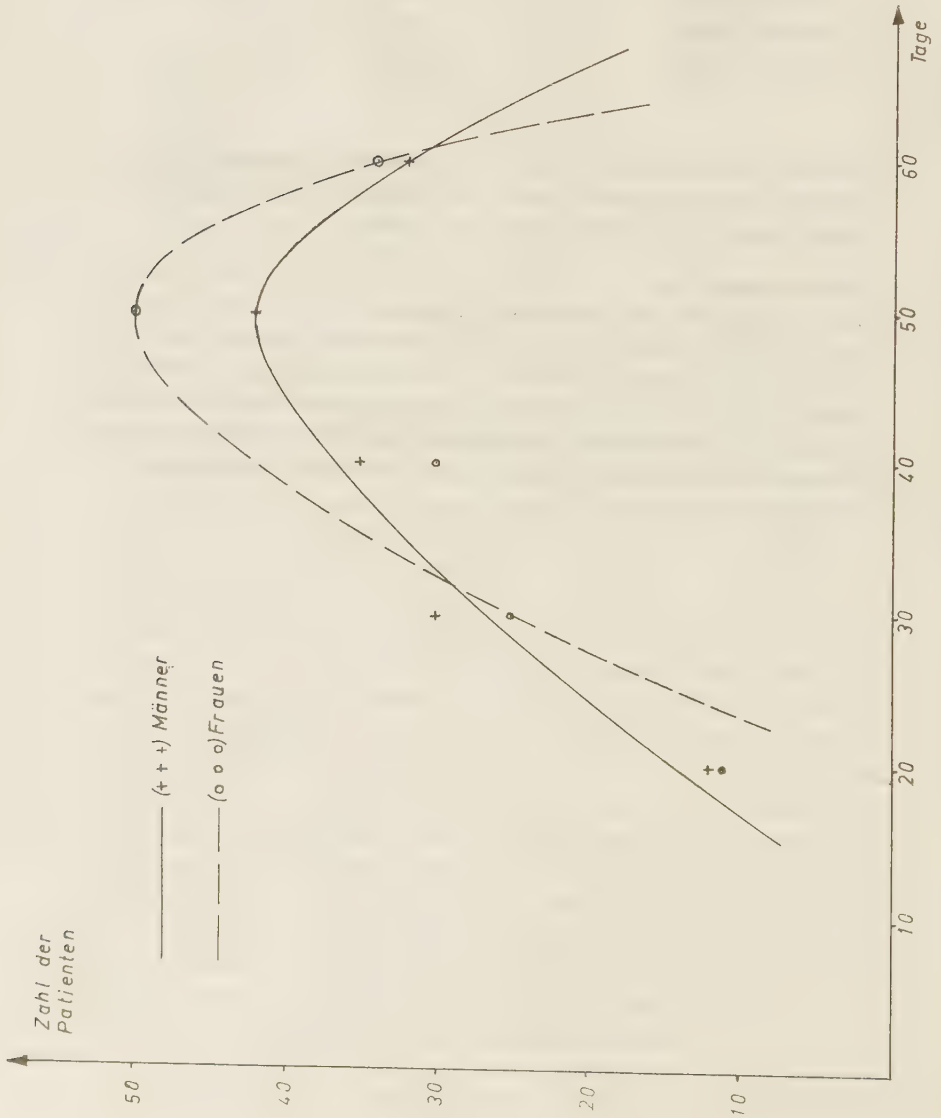
Als letztes Kriterium entschlossen wir uns zur Aufnahme der stationären Behandlungsdauer, die wir ebenfalls in sechs Positionen aufteilten, um eine mittlere Liegedauer zu erhalten. Die Aussagekraft der folgenden Tabelle läßt sich allerdings anzweifeln, da aus krankenhaustechnischen Gründen sicherlich Patienten mit im ganzen positiver ausheilender Tendenz entlassen wurden, im strengen Sinne jedoch nicht als ausgeheilt betrachtet werden konnten.

	Männer	Frauen	Gesamt
bis 20 Tage	12	11	23
bis 30 Tage	30	25	55
bis 40 Tage	35	30	65
bis 50 Tage	42	50	92
bis 60 Tage	32	34	66
über 60 Tage	55	40	95
	206	190	396

An Hand der Abbildung zeigt sich eine durchschnittliche Liegedauer von etwa 55 Tagen, es läßt sich keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit erkennen.

Bezugnehmend auf die Abbildung 3 dieser Arbeit läßt sich auch innerhalb der einzelnen Therapiegruppen eine durchschnittliche Liegedauer von etwa 55 Tagen erkennen, mit einer Varianzbreite von ca. 12 Tagen. Die längste Liegedauer findet sich wieder bei der Corticosteroidgruppe, vermutlich aus den bereits erwähnten oder noch zu erwähnenden Gründen. Entsprechende Ergebnisse fanden E. Kautzsch und E.Boerner.

Abbildung 3: Darstellung zur stationären Behandlungsdauer bei Virushepatitis



Zur Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung während des Krankenhausaufenthaltes nahmen wir in unser Formblatt eine Anzahl von Laborwerten und Funktionsproben auf:

1. Eisen, Kupfer
2. Indikatorenzyme:
 - a. Serumglutamatpyruvattransaminase
 - b. Serumglutamatoxalattransaminase
3. alkalische Phosphatase
4. Bilirubin
 - a. gesamt
 - b. direkt
5. Thromboplastinzeit
6. Antistreptolysinreaktion
7. Latextest
8. Bromthaleintest

Bei der späteren Verwertung der ausgewählten Laborwerte ergaben sich Schwierigkeiten, die uns die Verwendung einiger dieser Daten nicht gestattete. So stellten wir fest, daß die alkalische Phosphatase, die Thromboplastinzeit, die Antistreptolysinreaktion und der Latextest während der Krankenhausaufenthalte der Patienten gar nicht oder relativ selten bestimmt wurden, z.T. sicherlich auf Grund der relativ kurzen Zeit, die einige dieser Untersuchungsmethoden erst bekannt sind.

Für die statistische Beurteilung mußten aus dem Urdatenmaterial die Unterlagen derjenigen Patienten ausgewählt werden, die hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung sowie der Ausgangslage ihrer Erkrankung einigermaßen vergleichbar waren (Tab. 4.1).

Tabelle 4.1: Altersverteilung nach Reduktion auf statistisch vergleichbare Therapiegruppen

	Therapiegruppe									
	I		II		III		IV		V	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
bis 30 J.	6	7	2	2	4	1	2	2	4	4
31-50 J.	2	1	2	2	1	2	1	1	3	3
über 51 J.	2	6	1	-	-	2	-	1	4	4

Zu dieser Voraussetzung wurde es notwendig, den Begriff "Schweregrad" zu definieren (siehe hierzu auch Abschnitt 5v). Erst dann wäre es möglich einen mittleren Schweregradbereich zu bilden, um Krankengeschichten, die über oder unter diesem Bereich lägen, herausfallen zu lassen.

Einmal waren wir gezwungen, in diesen Begriff Daten einfließen zu lassen, die eine tatsächliche Aussagekraft über den "Schweregrad" der Erkrankung besitzen, zum anderen mußten wir uns an die Daten halten, die uns in ausreichender Menge und Regelmäßigkeit zur Verfügung standen.

Zusätzlich wollten wir versuchen, möglichst viele unserer aufgenommenen Daten in die Definition des "Schweregrad-Begriffes" eingehen zu lassen. Bei der Untersuchung der klinischen Kriterien wie Ikterus, Urinverfärbung, Stuhlveränderungen etc. mußten wir uns zwangsläufig an die in den Krankengeschichten gemachten Aussagen halten, die leider stets von Untersucher zu Untersucher variieren. So sind Angaben einer Hepatomegalie in Querfingern oder eines Ikterus in verschiedenen Stärkegraden sehr relativ zu bewerten und folglich kaum verwendbar. Es erschien uns aus diesen Gründen richtig, auch diese Kriterien nicht als Maßstab für den "Schweregrad" einer Virushepatitis zu verwenden.

Nachdem wir die Daten der alkalischen Phosphatase und der Thromboplastinzeit auf Grund der mangelnden Regelmäßigkeit in den Krankengeschichten nicht verwenden konnten, beabsichtigten wir aus dem De-Ritis-Quotienten und den Bilirubinwerten den Schweregrad festzulegen.^{*)} Wir mußten dann jedoch feststellen, daß der De-Ritis-Quotient bei einem Großteil unseres Patientenmaterials weit über eins lag, obwohl die dazugehörigen Bilirubinwerte und histologischen Befunde eine nekrotisierende Form der Hepatitis kaum vermuten ließen. Zum anderen überlegten wir uns, daß durch die Quotientenbildung sowohl Patienten mit niedrigen Transaminasen als auch solche mit hohen Werten einen gleichen De-Ritis-Quotienten haben konnten, somit also die objektive Aussage der absoluten Transaminasenwerte und dem damit verbundenen Grad der Zellschädigung verloren ginge.

Wir gelangten zu dem Resultat, daß die Verwendung der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase in Kombination mit dem Gesamt-Bilirubinwert als am günstigsten zur Definition des "Schweregrades" anzusehen sei. Für die alleinige Verwendung der SGPT entschlossen wir uns auf Grund ihrer höheren Spezifität gegenüber der SGOT, da erstere fast ausschließlich in der Leber zu finden ist, letztere auch in anderen Organen (148, 149, 150, 151).

Mit diesen Daten im Zusammenhang mit der Klinik glauben wir den Begriff des Schweregrades definieren zu können, und legten nun eine obere und untere Grenze des mittleren Schweregrades fest. Diese lag für die SGPT zwischen 350 und 1056 IE/ml, für Bilirubin zwischen 6,67 und 17,5 mg%.

*) Der De-Ritis-Quotient ist definiert als das Verhältnis von SGOT zur SGPT und liegt im Normal-Serum bei 1,3. Bei der akuten Hepatitis soll eine vorwiegende Schädigung der cytoplasmatischen Strukturen und somit eine höhere Aktivität der SGPT vorliegen, die in 90 % der Fälle zu einem Absinken des Quotienten auf 0,6 - 0,7 führt. E. Schmidt hält es in seiner Enzym-Fibel für wahrscheinlich, daß ein Anstieg des Quotienten über 1 auf eine nekrotisierende Form der Erkrankung schließen läßt (siehe hierzu auch im Teil Diskussion der Ergebnisse Abschnitt 6).

Alle Fälle, die außerhalb dieses Bereiches lagen, ließen wir zur Erlangung eines mittleren Schweregradbereiches herausfallen, um nicht Extremfälle in die Statistik eingehen zu lassen (siehe hierzu auch Teil 5.c).

Weiterhin mußten wir zur Feststellung eines möglicherweise bestehenden Unterschiedes im zeitlichen Verlauf der Abheilung unter den verschiedenen Therapiegruppen von einem für jeden Patienten definierten maximalen Gipfel der Erkrankung ausgehen. Hierzu suchten wir uns aus den einzelnen Krankenverläufen den Tag heraus, an dem die SGPT zum ersten Mal ein Maximum erreicht hatte und verwendeten zusätzlich den Gesamt-Bilirubinwert des gleichen Tages. Wir wollten damit vermeiden, daß Patienten mit noch ansteigenden Transaminasenwerten mit Patienten mit bereits stagnierenden oder abfallenden Werten verglichen wurden.

Schließlich mußten wir zum korrekten Vergleich der Therapieerfolge in den einzelnen Therapiegruppen bestimmte definierte Stichtage bilden, an denen ein Vergleich zwischen den Therapiegruppen an Hand der Transaminase SGPT und des Gesamt-Bilirubins stattfinden konnte.

Als Stichtage wählten wir den 20., 30., 35., 40., 45. und 50. Tag nach dem ersten Maximaltag der SGPT. Unter Berücksichtigung der wechselnden Erhebung der Daten wurde bei den Stichtagen ein Abweichen von ± 2 Tagen vernachlässigt.

Als letzten Stichtag für den Vergleich der Therapieerfolge wählten wir die Tage, an denen die Transaminase bzw. das Gesamt-Bilirubin zum ersten Mal den Normwert erreicht hatten.

Die Normwerte legten wir für die SGPT bei 20 IE/ml und für das Gesamt-Bilirubin bei 1,2 mg% fest. Wir waren uns dabei darüber im Klaren, daß diese Normwerte höher als in der Literatur angegeben liegen, gingen jedoch von der Überlegung aus, daß die meisten Patienten bereits mit diesen Werten entlassen wurden, da man die ausheilende Tendenz erkennen konnte.

Zur Erlangung eines statistisch korrekt vergleichbaren Krankengutes mußten wir also im Verlaufe unserer Arbeit das Patientengut von ursprünglich 558 auf 72 Krankengeschichten reduzieren. Uns erschien es jedoch wichtiger eine kleine Zahl von wirklich vergleichbaren Fällen zu haben, als eine etwas größere, deren statistische Vergleichbarkeit angezweifelt werden könnte. Um schließlich sicher zu gehen, daß das nun vorliegende Patientenmaterial einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammt, wendeten wir verschiedene statistische Verfahren an, deren Berechnung im fünften Teil der Arbeit erfolgt.

Als statistische Methoden wurden verwendet:

1. H-Test von Kruskall und Wallis

Er dient zur Prüfung der Nullhypothese, die k Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit. Die entsprechende Alternativhypothese lautet: mindestens eine der k Stichproben weicht erheblich von den anderen ab; zur Entscheidung zwischen beiden Hypothesen wurde von uns eine Grenzwahrscheinlichkeit von 5 % festgelegt und der Test von Kruskall und Wallis, die sogenannte Rangvarianzanalyse benutzt.

Der H-Test von Kruskall benutzt als Nullhypothese die Annahme, daß alle Stichproben (= Therapieerfolge) aus einer Grundgesamtheit entstammen und vereinigt die Stichproben zu einem Kollektiv mit dem Umfang n . Es werden allen Meßwerten (SGPT bzw. Gesamt-Bilirubin) Ränge von 1 bis n zugeteilt, die Ränge nach den k Einzelstichproben sortiert und deren Rangsummen betrachtet. Gilt die Nullhypothese, so werden Abweichungen in den Rangsummen als zufällig betrachtet. Die Alternativhypothese (= Unterschiede in den Therapieerfolgen) wird akzeptiert, wenn die Abweichungen in den Rangsummen wesentlich sind. Kruskall und Wallis haben eine Prüfgröße aufgestellt, die sich unter der Nullhypothese nach χ^2 mit $k - 1$ Freiheitsgraden verteilt. Im

allgemeinen Fall unterschiedlicher Stichprobenumfänge n_i mit

$$\sum_{i=1}^k n_i = n \quad \text{berechnet man sie nach}$$

$$\hat{H} = \left[\frac{12}{n(n+1)} \right] \left[\sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} \right] - 3(n+1)$$

Zur Kontrolle des R_i benutzt man die Beziehung:

$$\sum_{i=1}^k R_i = \frac{n(n+1)}{2} \quad (48,138)$$

Folgendes Beispiel soll zeigen, wie der Test angewandt wurde (verwendet wurde der I. Maximaltag - Tag der Transaminase SGPT):

1. Alle n Beobachtungen der Größen nach aufsteigend ordnen:

Therapiegruppe						
I	II	III	IV	V		
SGPT in IE/ml	SGPT in IE/ml	SGPT in IE/ml	SGPT in IE/ml	SGPT in IE/ml	Rang- zahl	Rang- zahl
930	66	50,5	911	64	65	4
449	10	16	650	43,5	32	60
485	17,5	20	940	68	6	57
930	67	70	485	17,5	40	62
1020	71	30	790	55	56	37
835	58	39	455	12,5	41	46
1056	72	47	523	27	25,5	35
400	5	38	508	22		23
760	53	2	473	14		1
650	43,5		450	11		61
437	9					8
455	12,5					25,5
530	29					24
495	19					52
962	69					50,5
638	42					63
377	3					895
564	33					680
780	54					49
580	36					665
557	31					565
425	7					675
860	59					477
528	28					505

2. Bildung der Rangsumme

394,5	312	334,5	265,5	821
-------	-----	-------	-------	-----

3. Kontrolle der Rangsummen nach

$$\sum_{i=1}^k R_i = \frac{n(n+1)}{2}$$

$$\sum_{i=1}^k R_i = \frac{72(72+1)}{2}$$

$$\text{I.} \quad 894,5$$

$$\text{II.} \quad 312$$

$$\text{III.} \quad 334,5$$

$$\text{IV.} \quad 265,5$$

$$\text{V.} \quad 821$$

$$\hline 2628,0$$

$$\text{=====}$$

$$R_i = \frac{72 \cdot 73}{2}$$

$$R_i = 5256 : 2 = \underline{\underline{2628}}$$

4. Die Teststatistik $\hat{H}$ nach

$$\hat{H} = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

berechnen und mit tabellierten Werten vergleichen

$$\hat{H} = \frac{12}{72(72+1)} \quad 96211,28 \quad - 3(72+1)$$

$$\hat{H} = \frac{12}{5256} \quad 96211,28 \quad - 219$$

$$\hat{H} = \frac{96211,28 \cdot 12}{5256} \quad - 219$$

$$\hat{H} = 219,65 - 219$$

$$\hat{H} = 0,65$$

$$\text{=====}$$

Da $\hat{H} = 0,65$ ist, der dazugehörige tabellierte Bereich 47,5 % ist, entstammen die Stichproben einer gemeinsamen Grundgesamtheit, d.h. für unsere Arbeit, daß gemessen an der Transaminase SGPT, am 1. Maximal-Tag keine Unterschiede bestehen.

2. Wilcoxon-Test (48,138)

Mit dem H-Test nach Kruskall und Wallis soll geprüft werden, ob eine signifikante Differenz zwischen den fünf Therapiegruppen besteht.

Zusätzlich benutzen wir den Wilcoxon-Test, um Differenzen zwischen zwei Therapiegruppen festzustellen.

Es werden für jeweils zwei Therapiegruppen, ähnlich wie bei dem H-Test von Kruskall und Wallis, Rangordnungen aufgestellt, die dazugehörigen Rangsummen gebildet, nach

$$\sum_{i=1}^k R_i = \frac{n(n+1)}{2}$$

geprüft und mit den tabellierten Werten verglichen.

Ein Beispiel möge das Verfahren nach Wilcoxon verdeutlichen. Es dient zum Vergleich der Therapieerfolge zwischen den Therapiegruppen II und III, gemessen an der SGPT am 20. Tag.

Therapiegruppe (Wert in Klammer = Zahl der Patienten)	II (9)		III (10)	
	SGPT in IE/ml	Rangzahl	SGPT	Rangzahl
	370	1	450	2
	478	5	455	3
	501	7	473	4
	550	10	485	6
	592	11	508	8
	597	12	523	9
	670	14	650	13
	695	15	790	16
	1014	19	911	17
			940	18
Rangsumme		94		96 = 190

$$R_i = \frac{n(n+1)}{2}$$

$$R_i = \frac{19(20)}{2}$$

$$R_i = 190$$

Auch hier ergibt sich wieder beim Vergleich mit den tabellierten Werten, daß die Nullhypothese erfüllt ist, die 5 %-Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit also nicht erreicht ist.

5. a) Statistische Auswertung über das Verhalten der Transaminase SGPT im Serum bei unterschiedlicher Therapie der Virushepatitis

In diesem Teil der Arbeit soll dargestellt werden, ob sich zeitliche Differenzen der Therapieerfolge unter den fünf Therapiegruppen gemessen an der Transaminase SGPT auffinden lassen. Ein Therapieerfolg in Form eines Absinkens der SGPT (und der SGOT) wäre zu verstehen als Beendigung der durch das Hepatitisvirus bedingten Organellenschädigung und damit verbundenen Membranstörung der Mitochondrien. Eingeleitet wird der Vorgang nach neueren Untersuchungen durch Einzelzellnekrosen und damit verbundener Reduktion der Gesamtzahl der Leberzellen und dem Auftreten von Lysosomen. Die Einschränkung der Leberfunktion ist durch die Organellenschädigung zu verstehen, die eine Glykogenabnahme und Veränderungen des endoplasmatischen und glatten Retikulums bedingt. Die Folge sind Entgiftungsstörungen (18,26,28,106,147,194).

Es wurden auch hier als statistische Verfahren der H-Test nach Kruskall und Wallis sowie das Wilcoxon-Verfahren für unabhängige Stichproben angewandt. Als Stichtage dienten der 1. Maximal-Tag der SGPT, der 20., 30., 35., 40., 45. und 50. Behandlungstag nach dem 1. Maximal-Tag.

1. H-Test nach Kruskall und Wallis

Mit dem H-Test wurden alle Therapiegruppen an den ausgewählten Stichtagen verglichen. Wir erhielten folgende $\hat{H}$ -Werte:

	$\hat{H}$	α	2α
1. Maximal-Tag	0,65	0,47	0,94
20. Tag	7,6	0,05 - 0,1	0,1 - 0,2
30. Tag	1,88	0,35 - 0,4	0,7 - 0,8
35. Tag	3,51	0,2 - 0,25	0,4 - 0,5
40. Tag	5,27	0,1 - 0,15	0,2 - 0,3
45. Tag	3,9	0,2 - 0,25	0,4 - 0,5
50. Tag	11,19	0,012	0,025

Die dazugehörigen tabellierten Werte ergaben, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieerfolgen innerhalb der fünf Therapiegruppen zu erwarten sind, d.h. die Transaminase SGPT ist unter keiner der Therapien signifikant schneller abgefallen. Es läßt sich allerdings nicht ausschließen, daß möglicherweise bei einigen Patienten ohne eine der fünf Therapien die SGPT weiter angestiegen wäre, also eine weitere Schädigung mit Zerfall stattgefunden hätte (26) (siehe später), die eine oder andere Therapie also einen stagnierenden Effekt auf den Zellzerfall des Leberparenchyms hat (18,70). Dazu wäre es theoretisch notwendig, neben jeder Therapiegruppe eine gleiche Patientenauswahl (Alter, Geschlecht, Konstitution, Schweregrad) laufen zu lassen, die völlig therapiefrei gehalten werden müßte.

2. Wilcoxon-Test

Als zweites Verfahren wendeten wir den Wilcoxon-Test an, um Therapieerfolge gemessen an der SGPT zwischen jeweils zwei Therapiegruppen herauszufinden.

Wir stellten dazu jeweils zwischen zwei Therapiegruppen wieder eine Rangordnung auf, bildeten die Rangsummen und verglichen mit den tabellierten Werten.

Wir erhielten folgende Rangsumme: (Die Werte in Klammern geben die jeweilige Fallzahl der Therapiegruppe an, der erste Wert gehört zur Ordinate, der zweite zur Abszisse).

Tabelle 5a 1: Rangsumme im Wilcoxon-Test

1. Maximal-Tag

	II	III	IV	V (22)
I (24)	414/147	429,5/165,5	385/111	566/515
II (9)		94/96	72/ 64	134,5/361,5
III (10)			85/ 68	135 /375
IV (7)				106,5/328,5

20. Tag

	II	III	IV	V(2)
I (13)	138,5/71,5	108/12	120/70	160/401
II (7)		36/9	42/49	64/314
III (2)			5,5/30,5	7/246
IV (6)				68/283

30. Tag

	II	III	IV	V(16)
I (11)	95/25	96,5/39,5	91/29	145/233
II (4)		18/27	18/18	34/176
III (5)			23/22	42/168
IV (4)				28/182

35. Tag

	II	III	IV	V(13)
I (8)	54/37	59,5/18,5	46/9	80,5/129,5
II (5)		29/16	21/7	49/122
III (4)			11,5/9,5	20/153
IV (2)				12/108

40. Tag

	II	III	IV	V(9)
I (12)	96/24	97,5/7,5	98/38	111,5/119,5
II (3)		10/5	10/18	14/64
III (2)			3/18	4,5/61,5
IV (4)				23/68

45. Tag

	II	III	IV	V(1)
I (6)	27/1	41/25	---	43/110
II (1)		1/20	---	1,5/76,5
III (5)			---	30/106
IV (-)				---

50. Tag

	II	III	IV	V(9)
I (8)	36/19	40,5/14,5	37/18	40/113
II (2)		5/5	7/3	17/49
III (2)			5/5	12/54
IV (2)				8,5/57,5

Wir konnten dabei eine Differenz in den Therapieerfolgen nur am 20. Tag zwischen der zweiten und fünften Therapiegruppe herausfinden. Da es sich aber dabei um eine Irrtumswahrscheinlichkeit von genau 5 % handelte, kann man streng genommen von einer tatsächlichen Differenz nicht sprechen, es handelt sich also um einen Grenzbereich. Außerdem muß bedacht werden, daß es sich bei der Therapiegruppe V um eine Patientengruppe handelt, die mit den anderen vier Therapiegruppen nicht völlig gleichwertig zu betrachten ist, in gewisser Weise nur nebenher laufen kann. Ein großer Teil der Patienten der Gruppe V zeigten langsamere Verläufe und Rezidive, die erst dann eine Corticosteroidbehandlung einsetzen ließen (siehe hierzu Teil 6).

Es läßt sich zusammenfassend für die Transaminase SGPT sagen, daß ein signifikanter Unterschied in den Therapieerfolgen, d.h. ein signifikant schnellerer Abfall der SGPT unter einer Therapie nicht erkennbar ist.

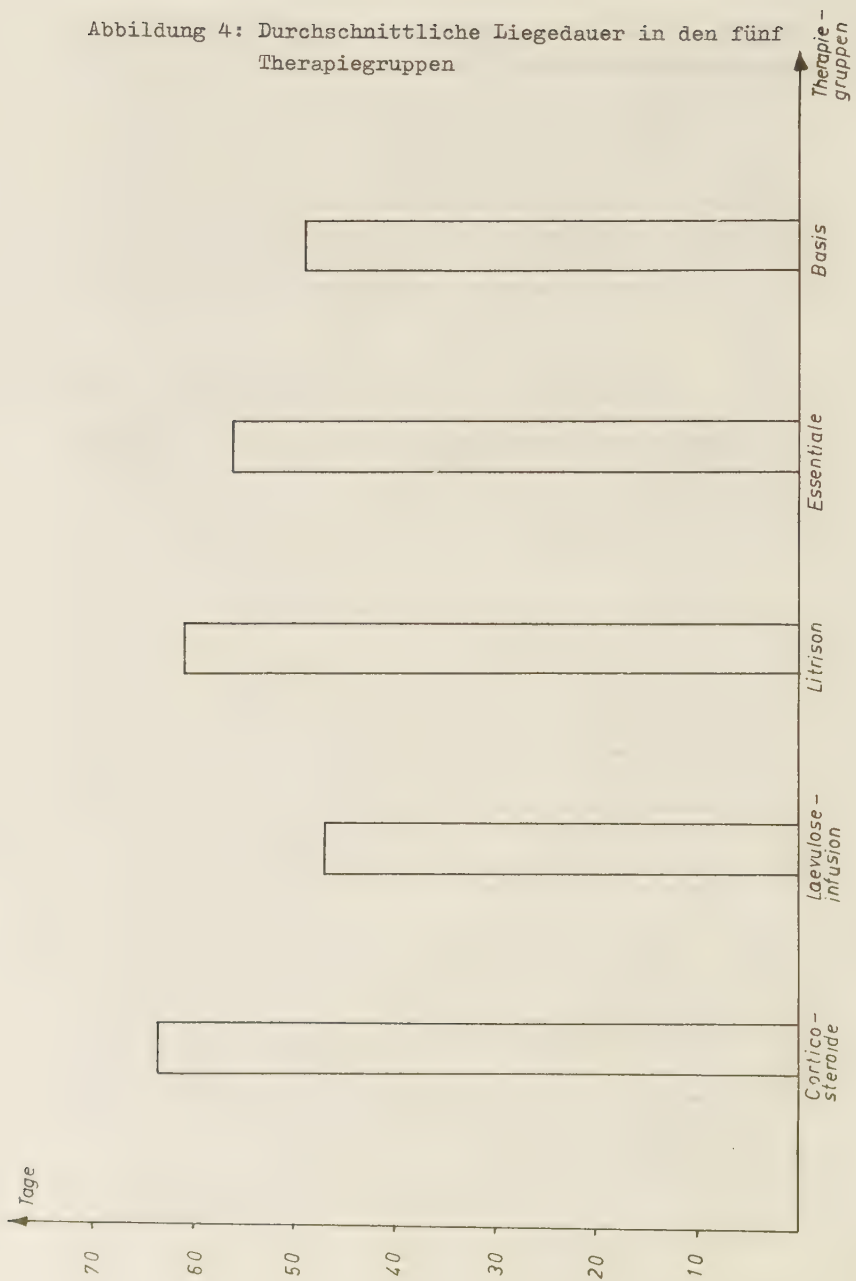
Ob diese Aussage allerdings in einer so globalen Form gemacht werden kann, ist zweifelhaft, da trotz des Versuches alle Unterschiede innerhalb des Patientengutes auszuschalten, sicherlich Angriffspunkte vorhanden sind, die dieses Ergebnis kritisierbar machen.

Kritik der eigenen Ergebnisse (Transaminasen)

1. Es wäre günstiger, derartige Therapievergleiche innerhalb einer epidemischen Welle vorzunehmen, da die Verlaufsformen in den zeitlich getrennten Epidemien durchaus unterschiedlich sein können (26) und somit auch die Therapieerfolge des einen oder anderen Medikamentes.
2. Es werden in unserem verbliebenen Krankengut auch Patienten enthalten sein, die eine unbekannte Vorschädigung in ihrer Anamnese enthalten, wo eine Virushepatitis also auf einen ganz anderen Boden fallen muß und daher auch jede Therapie andere Ergebnisse erzielen wird, als bei einer nicht vorgeschädigten Leber. Zu dieser sog. individuellen Disposition gehören auch hormonale Faktoren, unschwellig verlaufende Begleitinfektionen und psychische Faktoren, die wir natürlich nicht berücksichtigen konnten.
3. Es läßt sich nach unserem Verfahren in dieser Arbeit nicht beurteilen, ob unter der einen oder anderen Therapie das Auftreten von Rezidiven, d.h. der Wiederanstieg der SGPT, bedeutend seltener auftrat, als unter den anderen Therapieformen.
4. Auch ist die Bildung der Stichtage kritisierbar, da trotz der Toleranzgrenze von ± 2 Tagen einige Verläufe an Kontinuität verloren haben, somit also z.T. Bildersprunghafter Verläufe entstanden sind.

5. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß die Ergebnisse der Statistik verfälscht sind, da in den höheren Stich-
tagen, besonders am 35., 40., 45. und 50. Tag SGPT-
Werte aus noch patientenreichen Therapiegruppen mit
bereits stark reduzierten Therapiegruppen verglichen
wurden. Auf diese Weise gingen bereits entlassene Pa-
tienten mit vermutlich niedrigen Transaminasen nicht
mehr in die Statistik ein. Da ein signifikanter Unter-
schied im Abfall der SGPT unter keiner Therapie zu er-
kennen ist, läßt sich aber auch nicht sagen, ob die
früher entlassenen Patienten auf Grund der Therapie
einen relativ schnelleren, in der Statistik nicht er-
scheinenden SGPT-Abfall hatten, oder ob ihre Form der
Virushepatitis einen weniger schweren Verlauf entstehen
ließ (Abb. 4).

Abbildung 4: Durchschnittliche Liegedauer in den fünf Therapiegruppen



b) Statistische Auswertung über das Verhalten des Gesamtbilirubins im Serum bei unterschiedlicher Therapie der Virushepatitis

Im folgenden Kapitel soll ermittelt werden, ob durch die Therapie Einfluß auf den Gesamtbilirubingehalt im Serum genommen werden kann und ob einer der besprochenen Therapie-vorschläge den Gesamtbilirubingehalt des Serums zeitlich bevorzugt zu senken vermag.

Bevor ein Vergleich im Verlauf des Bilirubins stattfinden konnte, mußte bewiesen werden, daß das verwendete Patienten-kollektiv in Bezug auf die Ausgangswerte einer gleichen Grundgesamtheit entstammt. Die Werte des Gesamtbilirubins am ersten Stichtag mußten also nachweislich die gleiche Varianzhomogenität aufweisen.

Dies schloß praktisch aus, daß der erste Tag des Krankenhausaufenthaltes zum 1. Stichtag werden konnte, da man so unter Umständen Daten aus noch ansteigenden Verläufen mit bereits abfallenden verglichen hätte. Wir einigten uns, den Tag, an dem die Transaminase SGPT ihren ersten Gipfel erreicht hatte, zum ersten Stichtag zu machen und ließen den entsprechenden Bilirubinwert des gleichen Tages in unsere Berechnungen eingehen.

Anschließend wurde nach dem H-Test von Kruskal und Wallis die statistische Nullhypothese - die Gesamtbilirubinwerte des ersten Stichtages entstammen der gleichen Grundgesamtheit - geprüft. Dazu werden alle Gesamtbilirubindaten des ersten Stichtages zu einem Kollektiv mit dem Umfang $n = 72$ vereinigt, und den Meßwerten ansteigende Ränge von 1 bis n zugeteilt. Die einzelnen Ränge jeder Gruppe für sich addiert, ergaben folgende Rangsummen:

Therapie I (mit 24 Fällen):	837,5
Therapie II (mit 9 Fällen):	287,5
Therapie III (mit 10 Fällen):	417,5
Therapie IV (mit 7 Fällen):	260,5
Therapie V (mit 22 Fällen):	825,0
zu Ri addiert :	<u>2628,0</u>

Die Kontrolle von Ri nach der Formel

$$R_i = \frac{n(n+1)}{2}$$

bestätigt das Ergebnis.

Mit Hilfe von Ri war es nun möglich H durch die Formel

$$\hat{H} = \left(\frac{12}{n(n+1)} \right) \left(\frac{R_i^2}{n_i} \right) - 3(n+1)$$

zu errechnen.

Unser Ergebnis $\hat{H} = 1,25$ mit tabellierten Werten verglichen, ließ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von > 80 % keine signifikanten Unterschiede im Gesamtbilirubin der Patienten am ersten Stichtag erkennen.

Somit durfte eine gleiche Grundgesamtheit aller Ausgangswerte angenommen werden.

Auf Grund der Aufgabenstellung, den Gesamtbilirubinverlauf unter verschiedener Therapie zu vergleichen, wurden weitere Stichtage gewählt, an denen - auf den ersten Stichtag bezogen -, der Gesamtbilirubingehalt im Patientenserum am 20., 30., 35., 40., 45., 50. Tag notiert und statistisch verwertet wurde.

Es wurde jeder Stichtag für sich behandelt. Am Beispiel des 20. Tages soll erläutert werden, wie vorgegangen wurde.

Um grundsätzlich festzustellen, ob signifikante Unterschiede im Gesamtbilirubingehalt der einzelnen Therapiegruppen zu erwarten sind, wurde unter Anwendung des H-Tests $\hat{H}$ ermittelt. Bei $n = 51$ und einer Rangsumme $R_i = 1326$ erhielten

wir ein $\hat{H} = 5,13$, was mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\gg 20\%$ auf keine größeren Abweichungen innerhalb der Gruppen schließen läßt.

Da der H-Test nur eine allgemeine Aussage macht, galt es, ein statistisches Verfahren zu finden, mit dem man unmittelbar zwei Therapiegruppen vergleichen kann. Hier bot sich der Wilcoxon-Test für zwei Stichproben an (48,138). Jeweils die Daten eines Stichtages zweier Gruppen wurden gegenübergestellt, jedem Wert eine ansteigende Rangordnung zugeteilt und beide Rangsummen durch Addition ermittelt. Als Testgröße wurde nun die kleinere der beiden Rangsummen verwandt, die zusammen mit n (n = Anzahl der Daten aus beiden Gruppen) eine statistische Aussage zuläßt.

So erhielten wir in der Gegenüberstellung der Rangsummen am 20. Tag folgende Werte:

	I	II	III	IV	V
(15) I	-	181/72	-	154/77	213/417
(7) II	72/181	-	-	40/51	63/313
(3) III	-	-	-	-	-
(6) IV	77/154	51/40	-	-	78/278
(22) V	417/213	313/65	-	278/78	-

Die eingeklammerten arabischen Zahlen entsprechen den für diesen Tag erfaßten Daten und beziehen sich jeweils auf die nebenstehenden Therapiegruppen. Da nicht von jedem Patienten Bilirubinwerte am 20. Tag bestimmt worden waren, ist die Zahl meist kleiner als die Anzahl der Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt in stationärer Behandlung befand.

Therapie III konnte wegen der geringen Zahl von Werten am 20. Tag nicht mit ausgewertet werden.

Der Vergleich mit statistischen Tabellen läßt keine signifikanten Unterschiede der Therapiegruppen erkennen. Obwohl

im Vergleich der Therapiegruppen I und V $2\alpha = 10\%$ gefunden werden konnte, ist dies noch nicht als Signifikanz zu werten, vielmehr als Grenzwert.

Es folgt die Aufschlüsselung der Gesamtbilirubinwerte aller fünf Therapiegruppen am 30. Tag. Der H-Test nach Kruskal und Wallis läßt mit einem $H = 6,76$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\sim 15\%$ keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich des Bilirubinabfalls innerhalb der fünf Therapiegruppen erwarten.

Nach dem Wilcoxon-Test wurden folgende Rangsummen bei direkter Gegenüberstellung zweier Gruppen ermittelt:

	I	II	III	IV	V
(11) I	-	91/45	89/46	87,5/48,5	142/236
(5) II	45/91	-	23/32	20/35	46/185
(5) III	46/89	32/32	-	20/35	52/179
(5) IV	48,5/87,5	35/20	35/20	-	58/173
(16) V	236/142	185/46	169/52	173/58	-

Die Rangsummen mit den zusätzlich ermittelten α -Werten lassen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Jedoch erfolgten innerhalb des 20. und 30. Tages bereits die ersten Entlassungen aus der stationären Krankenhausbehandlung:

	I	II	III	IV	V
ursprüngl. Krankenzahl	24	9	10	7	22
Entlassungen zwischen 20. und 30.Tag	5	1	2	1	0

Die Tatsache, daß innerhalb der Gruppe V noch keine Entlassung erfolgte, läßt keine therapeutischen Rückschlüsse zu, da die Glukokortikoidbehandlung vor allem bei hartnäckigen Fällen mit über mehreren Tagen stagnierenden Serumwerten angewandt wurde.

Berechnung der Gesamtbilirubinwerte am 35. Tag:

Wir ermittelten ein $\hat{H} = 2,84$, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 50 - 60 % entspricht. Im Wilcoxon-test erhielten wir folgende Rangsummen:

	I	II	III	IV	V
(7) I	-	49/29	50/16	-	71/119
(5) II	29/49		25/20	-	40,5/112,5
(4) III	16/50	20/25	-	-	25/111
(2) IV	-	-	-	-	-
(12) V	119/71	112,5/40,5	111/25	-	-

Therapie IV konnte nicht mit zum Vergleich herangezogen werden, da nur zwei Daten keine Aussage erlauben.

Die aus den statistischen Tabellen entnommenen 2 α -Werte liegen alle über 10 %, was keine signifikanten Unterschiede im Gesamtbilirubinabfall der einzelnen Therapievorschläge erkennen läßt.

Vollständigkeitshalber wurde auch hier eine Entlassungstabelle aufgestellt, die erkennen läßt, wieviel Patienten einer Therapiegruppe bis zum 35. Tag aus der stationären Behandlung entlassen wurden:

	I	II	III	IV	V
ursprüngl. Krankenzahl	24	9	10	7	22
Entlassungen bis zum 35. Tag	6	2	2	2	2

Berechnung des Gesamtbilirubins am 40. Tag:

Mit Hilfe des H-Tests nach Kruskal und Wallis wurde $\hat{H}$ ermittelt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\sim 50\%$ beträgt $\hat{H} = 3,2$. Durch Gegenüberstellung der einzelnen Daten aus den Therapiegruppen im Wilcoxon-Test erhielten wir folgende Rangsummen:

	I	II	III	IV	V
(11) I	-	97/39	-	89,5/46,5	140,5/90,5
(5) II	39/97	-	-	25/30	46,5/73,5
(2) III	-	-	-	-	-
(5) IV	46,5/89,5	30/25	-	-	50,5/69,5
(10) V	90,5/140,5	73,5/46,5	-	69,5/50,5	-

Therapie III konnte mit nur zwei erfaßten Gesamtbilirubinwerten nicht zur Auswertung herangezogen werden. Die übrigen Rangsummen zeigten in ihren α -Werten keine signifikanten Differenzen.

Entlassungen bis zum 40. Tag:

	I	II	III	IV	V
ursprüngl. Patientenzahl	24	9	10	7	22
Entlassungen bis zum 40. Tag	7	3	3	2	3

Berechnung der Gesamtbilirubinwerte am 45. Tag:

Im H-Test fand sich ein $\hat{H} = 0,99$. Die minimale Signifikanz von 90 - 95 % Irrtumswahrscheinlichkeit ließ keine Unterschiede im Gesamtbilirubinabfall erwarten.

Im Wilcoxon-Test erhielten wir folgende Rangsummen:

	I	II	III	IV	V
(6) I	-	-	37/29	-	47,5/72,5
(1) II	-	-	-	-	-
(5) III	29/37	-	-	-	34/71
(1) IV	-	-	-	-	-
(9) V	72,5/47,5	-	71/34	-	-

Am 45. Tag war praktisch nur ein Vergleich zwischen den Therapien I, III und V möglich, II und IV fielen wegen zu geringer Anzahl aus den Berechnungen heraus. Ein signifikanter Unterschied ließ sich bei Verwendung des Wilcoxon-test zwischen den Therapieformen I, III und V nicht sehen.

Gegenüberstellung der ursprünglichen Patientenzahl mit den bis zum 45. Tag aus der stationären Behandlung entlassenen:

	I	II	III	IV	V
ursprüngl. Patientenzahl	24	9	10	7	22
Entlassungen bis zum 45.Tag	13	5	4	4	5

Berechnungen des Gesamtbilirubins am 50. Tag:

Am 50. Tag fanden wir ein $\hat{H} = 7,98$, was mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 - 10 % einen signifikanten Unterschied erwarten lassen könnte.

Der direkte Vergleich zweier Stichproben nach dem Wilcoxon-test am 50. Tag ergab folgende Rangsummen:

	I	II	III	VI	V
(7) I	-	-	-	-	67/38
(3) II	-	-	-	-	-
(3) III	-	-	-	-	-
(2) IV	-	-	-	-	-
(7) V	38/67	-	-	-	-

Ein Vergleich konnte nur zwischen Gruppe I und V stattfinden, wobei keine statistischen Signifikanzen hervortraten.

Es ist bedauerlich, daß alle anderen Therapieformen auf Grund der kleinen Anzahl unberücksichtigt bleiben mußten, denn nach dem H-Test von Kruskal und Wallis wären gerade hier Unterschiede im Bilirubinabfall zu erwarten gewesen.

Die nachstehende Tabelle zeigt an, wieviel Patienten bis zum 50. Tag in jeder Therapiegruppe entlassen worden sind:

	I	II	III	IV	V
ursprüngl. Patientenzahl	24	9	10	7	22
Entlassungen bis zum 50.Tag	15	5	7	4	10

Kritik der eigenen Ergebnisse

Die statistische Prüfung von fünf häufig verwandten Therapieformen und deren Wirkung auf den Gesamtbilirubingehalt ließ keine statistisch signifikanten Differenzen im Verlauf der Werte erkennen.

Lediglich am 20. Tag wurde beim Vergleich von Therapie I mit Therapie V ein $2\alpha = 10\%$ gefunden. Nach allgemeiner Übereinkunft besteht jedoch erst ein signifikanter Unterschied, wenn 2α kleiner als 10% ist. Somit war unser $2\alpha = 10\%$ nur ein Grenzwert und stellt nicht etwa das erhoffte Ergebnis - die reine Basistherapie vermag zeitlich schneller als die Glukokortikoidbehandlung in den ersten 20 Tagen das Gesamtbilirubin zu senken - dar.

Unsere Erwartung, innerhalb dieser statistischen Arbeit eine Therapie zu finden, die wirksamer als andere einen Gesamtbilirubinabfall erreicht, hat sich nicht erfüllt.

Die Frage, ob die besprochenen Therapieformen überhaupt eine Wirkung auf das Bilirubin haben, und ob sie ohne Behandlung auftretende Rezidive verhindern konnten, ließ sich mit dieser Arbeit nicht beantworten.

Auf der Suche nach möglichen Fehlerquellen, die unsere Statistik verfälschen konnten, stießen wir auf einige Punkte, die bei aller Sorgfalt nicht vermieden werden konnten:

1. Mit der medikamentösen Behandlung wurde nicht immer am ersten Tag im Krankenhaus begonnen. So wurden die Glukokortikoide häufig erst dann angesetzt, wenn nach einigen Tagen kein Abfall des Gesamtbilirubin verzeichnet werden konnte, oder ein zweites Serummaximum auftrat. Dies unterscheidet die Glukokortikoidgruppe beträchtlich von den anderen Therapieformen. Unter Umständen hätte man diese Patienten daher als schwerer erkrankt ansehen müssen und nicht mit den anderen vergleichen dürfen.

2. Die Wahl, den ersten Stichtag mit dem ersten SGPT-Maximum zusammenfallen zu lassen, beinhaltet als möglichen Fehler, daß bereits unter einer Therapie stehende Patienten mit bisher unbehandelten verglichen wurden.
3. Die Anzahl der bereits entlassenen Patienten geht in keiner Weise in unsere verwandten Statistiken ein.
4. An manchen Stichtagen konnten bestimmte Therapieformen nicht statistisch ausgewertet werden, denn der Wilcoxon-Test setzt mindestens vier Werte pro Therapie und Stichtag voraus, anderenfalls kann er nicht angewandt werden. So konnte am 50. Tag bis auf Therapie I und V kein Vergleich stattfinden, obgleich das Ergebnis des H-Tests gerade hier Differenzen erwarten ließ.
5. Unvermeidlich war, daß nicht bei allen Patienten am gleichen Stichtag der Gehalt an Gesamtbilirubin im Serum bestimmt worden war. Werte, die zwei Tage vor oder nach dem entsprechenden Stichtag lagen, sind ersatzweise in der Statistik verwertet worden. Es hätte also vorkommen können, daß Bilirubinwerte von vier Tagen Zeitdifferenz miteinander verglichen wurden.

c) Statistische Auswertung über die Normalisierungsdauer des Bilirubins und der SGPT bei unterschiedlichen Therapien der Virushepatitis

Eine wesentliche Rolle in unserer statistischen Untersuchung über Therapieeinflüsse bei der Hepatitis infectiosa nahm der Nachweis ein, daß sämtliche zur Verwendung gekommenen Erkrankungsfälle statistisch gesehen vor Einsetzen der Therapie zu einer identischen Grundgesamtheit gehörten. In allen uns bekannten vergleichbaren Untersuchungen blieb dieser Aspekt nahezu unbeachtet. Wir sind jedoch der Meinung, daß der Einfluß verschiedener Therapieformen nur dann untersucht werden kann, wenn vorher statistisch gesichert worden ist, daß in den zu vergleichenden

Gruppen zu Beginn der Erkrankung gleiche Voraussetzungen bestanden haben. Die meisten Untersucher beschränken sich auf den Nachweis gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der Therapiegruppen. Wir haben dagegen aus dem uns zur Verfügung stehenden großen Krankengut eine Auswahl getroffen, die unserer Meinung nach gewährleistet, daß sämtliche bekannten und erfaßbaren Faktoren, die möglicherweise einen Einfluß auf den Krankheitsablauf nehmen könnten, eliminiert wurden. Anschließend prüften wir mit statistischen Methoden, ob es innerhalb der Therapiegruppen zu einer unzulässigen Anhäufung von Patienten mit besonders hohen oder niedrigen Transaminasen- bzw. Bilirubin-anfangswerten gekommen war. Im einzelnen wurden von den in unsere statistische Untersuchung eingehenden Hepatitisfällen folgende Voraussetzungen erfüllt:

1. eine "leere" Leber- und Gallenanamnese
2. ein typisches Prodromalstadium (2,14,112,116,175), das maximal 14 Tage dauerte und folgende subjektive Symptome aufwies:
 - Glieder- und Gelenkschmerzen
 - Abgeschlagenheit
 - Müdigkeit
 - Appetitlosigkeit
 - Völlegefühl
 - Aversion gegen Fette und gebratene Speisen
 - Übelkeit
3. eine typische klinische Symptomatologie (2,14,39,112,116,122,134,160,168,175):
 - Ikterus von Skleren und Haut
 - bierbrauner Urin mit gelbem Schüttelschaum
 - Leberschwellung (weich, glatt, scharfrandig).
 - Hepatitisden mit cholestatischem Einschlag wurden nicht berücksichtigt.
4. eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgte in 83 % der Fälle. Dazu siehe Tabelle 5.c.1.

5. keine komplizierenden Erkrankungen, die bereits vor der stationären Aufnahme bekannt waren oder während dieser diagnostiziert wurden (z.B. Diabetes mellitus, Kardiopathien, maligne Neubildungen etc.).
6. SGPT-Werte bei der Aufnahme zwischen 350 und 1050 mU/ml.
7. Gesamtbilirubin bei der Aufnahme zwischen 6,7 und 17,7 mg %.

Anm. zu 6 u. 7: Diese Begrenzungen wurden willkürlich gewählt. Ihr Zweck besteht darin, besonders heftige oder besonders leichte bzw. atypische Formen zu eliminieren. Die Therapiegruppen untereinander erfüllen noch zusätzlich folgende Voraussetzungen:

1. Mischung verschiedener Hepatitisepidemien, da ein Zeitraum von 11 Jahren beobachtet wurde.
2. annähernd gleiche Altersverteilung.
3. annähernd gleiche Geschlechtsverteilung, auch innerhalb der Altersgruppen.
4. keine unzulässige Anhäufung besonders hoher oder niedriger SGPT- oder Bilirubinwerte in den einzelnen Therapiegruppen. Das Zutreffen dieser Voraussetzung wurde mit Hilfe des von Kruskal und Wallis angegebenen Rangtests bestätigt:

Für die SGPT-Anfangswerte errechnet sich ein H-Wert von 0,65.

Für die Gesamtbilirubin-Anfangswerte errechnet sich ein H-Wert von 0,8.

Der H-Wert für die SGPT-Verteilung ließe eine Ablehnung der O-Hypothese nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von rund 96 % zu. Wir können deshalb zu Recht eine gleiche Grundgesamtheit, d.h. eine Annahme der O-Hypothese und eine Verwerfung der Alternativhypothese für alle Therapiegruppen annehmen, zumal dazu üblicherweise bereits ein 2 von $0,1 = 10$ % Irrtumswahrscheinlichkeit ausreicht. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei

der Bilirubinverteilung. Ein entsprechendes 2α von 0,9 gibt eine große statistische Sicherheit.

Hierzu abschließend stellen wir fest, daß wir als Ausgangsbasis für unsere Statistikstudie über Therapieerfolge bei der Hepatitis ein Krankengut verwenden, das in klinischer wie in statistischer Sicht die Voraussetzung dafür erfüllt, daß der Krankheitsverlauf nicht durch objektiv erfaßbare Störfaktoren und die Statistik nicht durch einen verschiedenen Schweregrad der Erkrankung oder durch eine unterschiedliche Zusammensetzung des Patientengutes beeinflusst werden können. Hierzu siehe auch Kritik in Abschnitt 6.

Therapiegruppe	1	2	3	4	5
Anzahl der Pat.	24	9	10	7	22
davon punktiert	20	8	9	4	18
in %	83 %	89 %	90 %	57 %	81 %
1 mal punktiert	12	5	6	3	12
2 mal punktiert	7	3	3	1	4
3 mal punktiert	1	-	-	-	2

Tabelle 5.c.1

Therapiegruppe	1	2	3	4	5
Anzahl der Pat.	24	9	10	7	22
nach Aufnahme sofort Abfall der Laborwerte	17	3	8	5	16
nach Aufnahme noch Anstieg der Laborwerte	7	1	2	2	6

Tabelle 5.c.2

Ein Ziel unserer statistischen Untersuchung war es, einen Therapieeinfluß einer der fünf Therapiegruppen auf den Verlauf und die Dauer der Hepatitis infectiosa nachzuweisen. Am einfachsten läßt sich ein Therapieerfolg an Hand der Normalisierung von Laborwerten unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes messen. Als geeignete Laborwerte erschienen uns die SGPT und das Gesamtbilirubin (151). Wir notierten deshalb bei allen Patienten die Anzahl der Tage, die bis zur Feststellung normaler Laborwerte vergangen waren. Uns ist bewußt, daß durch dieses Verfahren ein nicht kontinuierlicher Abfall der Laborwerte unerkannt und unberücksichtigt bleibt, was unserer Meinung nach jedoch für das Ziel unserer Untersuchung unerheblich bleibt. Ein weiterer kritischer Punkt bestand darin, den Beginn der Erkrankung festzulegen (siehe hierzu auch Teil 4). Der Beginn des Ikterus oder der Prodromi erschien uns hierfür zu unsicher, da die Angaben hierzu von Patient zu Patient je nach Beobachtungsgabe, Intelligenz und der subjektiv empfundenen Schwere der Erscheinungen schwankten. Der Beginn der stationären Behandlung erschien uns ebenfalls ungeeignet, da viele Patienten schon bei den Erstsymptomen aufgenommen wurden, während andere sicher schon den Gipfel der Erkrankung zu Hause durchgemacht hatten. Hierzu siehe auch Tabelle 5.c.2.

Als Stichtag wählten wir den Tag, an dem der höchste Transaminasenwert festgestellt wurde. Dieses Verfahren gestattete es uns, eine Verfälschung der Statistik durch solche Patienten zu vermeiden, die schon während des Prodromalstadiums und vor dem Höhepunkt der Leberentzündung stationär aufgenommen wurden und deshalb eine längere Liegedauer hatten. Für die andere, zahlenmäßig wesentlich größere Gruppe, bei der der Gipfel der Erkrankung bereits vor der stationären Aufnahme überstanden war und sich damit einer exakten zeitlichen Definition entzog, galt der erste Krankenhausstag als Stichtag. Dieser Tag kann natürlich nicht identisch mit dem Krankheitsbeginn oder dem Krankheitshöhe-

punkt sein. Entsprechend kann die in dieser Gruppe ermittelte Liegedauer nicht der Krankheitsdauer gleichgesetzt werden. Da aber durch entsprechende Vorauswahl nur Patienten mit einem maximal 14 Tage dauernden Prodromalstadium verwendet wurden und es zu keiner unzulässigen Häufung von Patienten mit sehr langem oder kurzem Prodromalstadium innerhalb der Therapiegruppen gekommen war, sind nach unserer Meinung die ermittelten Werte dennoch repräsentativ für die Heilungsdauer der Hepatitis infectiosa und insbesondere für unseren Zweck voll brauchbar.

Die Anzahl der Tage, die vergangen waren, bis erstmalig normale Laborwerte erreicht waren (gerechnet vom Aufnahmetag bzw. vom ersten Maximum) schlüsselt sich wie folgt auf die Therapiegruppen auf:

1. aus den Tabellen 5.c.3 und 5.c.4 läßt sich die Anzahl der Patienten entnehmen, die an den Stichtagen normale SGPT-Aktivitäten und Serumbilirubinkonzentrationen aufwiesen. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten vermerkt, die entlassen wurden, ohne normale Laborwerte erreicht zu haben.

Therapiegruppe	1	2	3	4	5
Anzahl der Pat. mit norm. SGPT am					
20. Tag	3	-	-	1	-
30. Tag	3	4	3	1	3
35. Tag	-	2	2	-	1
40. Tag	5	-	1	1	3
45. Tag	4	1	-	2	2
50. Tag	3	-	1	-	2
50 Tage	3	2	1	1	7
vorzeitig entl.	3	-	2	1	4
Gesamtzahl	24	9	10	7	22

Tabelle 5.c.3

Therapiegruppe	1	2	3	4	5
Anzahl der Pat. mit norm. Bili- rubin am					
20. Tag	2	1	1	-	1
30. Tag	8	3	2	3	3
35. Tag	2	2	1	-	3
40. Tag	2	1	1	1	1
45. Tag	3	-	2	-	5
50. Tag	-	1	1	2	5
50 Tage	3	1	2	-	4
vorzeitig entl.	4	-	-	1	-

Tabelle 5.c.4

- Die Abbildungen 5 und 6 veranschaulichen die Tabellen 5.c.3 und 5.c.4 in einer graphischen Darstellung.
- Tabelle 5.c.5 gibt den durchschnittlichen Zeitraum bis zur Erreichung der Normalwerte in Form der Mittel- und Medianwerte an.

Therapiegruppe	1	2	3	4	5
Mittelwert für die SGPT	37,9	36,6	40,0	37,1	50,5
Medianwert für die SGPT	40,0	35,0	33,5	39,5	45,5
Mittelwert für das Gesamtbili.	33,7	34,1	38,6	35,1	43,0
Medianwert für das Gesamtbili.	30,0	35,0	38,5	32,5	42,0

Tabelle 5.c.5

Abbildung 5 :

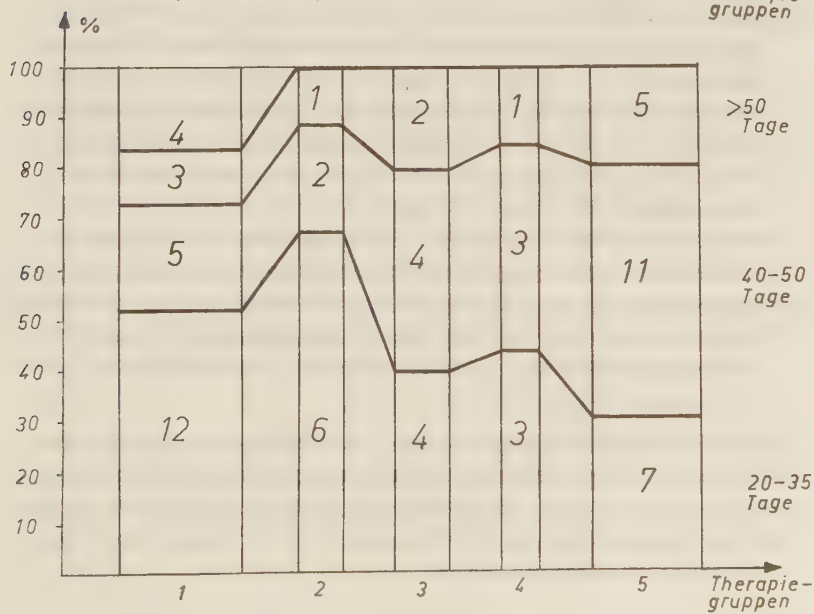
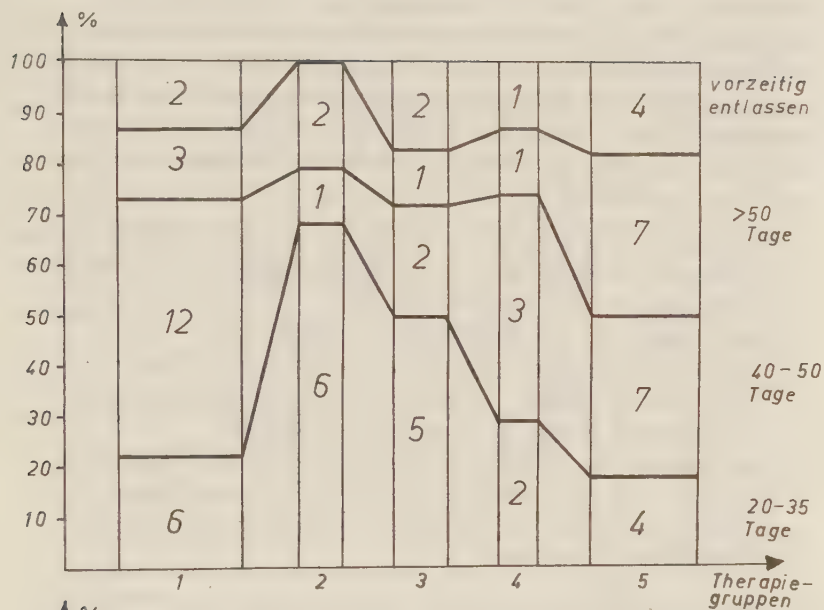


Abbildung 6

Beim Betrachten der %-Werte und der Median- und Mittelwerte fällt auf, daß in Therapiegruppe 2 offenbar eine besonders schnelle Normalisierung der Laborwerte stattgefunden hat und Gruppe 5 die längste Zeit benötigt, um normale SGPT- und Bilirubinwerte zu erreichen. Eine Überprüfung dieser Befunde mit statistischen Methoden, die wegen der kleinen Fallzahl unerlässlich ist, bestätigt diese Eindrücke nicht:

- a) Im Kruskal-Wallis-Test zeigt sich, daß keine der Therapieformen signifikant früher zu einer Normalisierung der SGPT- oder Bilirubinwerte führt.
Der H-Wert für die SGPT-Normalisierung ist 4,1. Die Alternativhypothese, d.h. das Bestehen signifikanter Differenzen, könnte nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von knapp 40 % angenommen werden.
Der errechnete H-Wert für die Bilirubin-Normalisierung beträgt 5,7. Das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 20 %. Auch in diesem Fall ist die O-Hypothese anzunehmen.
- b) Im Wilcoxon-Test für zwei Stichproben werden ebenfalls die Signifikanzschranken nicht überschritten, mit einer Ausnahme: Die Normalisierung des Bilirubins erfolgt bei Gruppe 1 früher als bei Gruppe 5. Die Alternativhypothese könnte hier auf dem 5 % Niveau angenommen werden. Dieser Wert liegt natürlich im Grenzbereich. Eine eindeutige Signifikanz ist damit sicherlich nicht zu belegen, andererseits kann aber auch die O-Hypothese nicht ohne Vorbehalt angenommen werden. Zu berücksichtigen ist hierbei, daß dieser strittige Wert beim Vergleich mit der Corticoidgruppe auftritt, für die etwas andere Maßstäbe als für die anderen Therapiegruppen angelegt werden müssen. Dazu siehe auch Abschnitt 6.

Abschließend kann gesagt werden, daß keine der Therapieformen einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Krankheitsdauer hat, d.h. der Zeitraum vom Beginn der Erkrankung bis zur Normalisierung der Laborwerte wird nicht durch eine der Therapieformen beeinflusst.

6. Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Aus den Ergebnissen unserer statistischen Untersuchungen über Therapieeinflüsse bei der Hepatitis infectiosa geht hervor, daß keine der fünf untersuchten Therapieformen einen statistisch signifikanten Einfluß auf den Verlauf und die Ausheilungsdauer der Hepatitis haben. In einem sorgfältig ausgewählten Krankengut wurde mittels zweier unabhängiger statistischer Verfahren untersucht, ob eine der Therapieformen besser ist als die andere. Eindeutige Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Die ermittelten Werte lagen durchweg über 10 %, ließen also in keinem Fall sichere Unterschiede erwarten. Lediglich beim Vergleich mit der Corticoidgruppe könnte eine Signifikanz auf dem 5 % Niveau angenommen werden. Einerseits dürfte dieses Niveau kaum für medizinisch-statistische Zwecke ausreichend sein, andererseits gelten gerade für diese Therapiegruppe nicht die gleichen Maßstäbe wie für die anderen Gruppen. Zwar sind die Patienten nach den gleichen Kriterien ausgewählt worden, doch begann die Corticoidtherapie in den seltensten Fällen bereits am Aufnahmetag. Nach den allgemein anerkannten Richtlinien für den Einsatz von Corticoiden (Bilirubinkonzentrationen über 20 mg %, drohendes Coma hepaticum, stark erhöhte Transaminasenwerte ((SGPT über 1000 mU/ml)), lang anhaltender Ikterus ((über zwei Wochen)), drohender Übergang in chronische Hepatitis und Leberzirrhose, erhebliche intrahepatische Cholestase) (2,101, 117,167) bei der infektiösen Hepatitis, wurden diese Medikamente nur in besonders gelagerten Fällen angewendet. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei diesen besonders schweren Verläufen eine Differenz zu den anderen "normal" verlaufenden Hepatitiden der übrigen Therapiegruppen auftritt.

Die von uns gefundenen Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren. So fanden auch De Ritis, Blum und Schettler keine krankheitsverkürzende Wirkung von

Corticoiden bei normal verlaufenden Hepatiden (20,136,144). Ein Einfluß von Laevuloseinfusionen auf den Krankheitsablauf wurde von Kautzsch und Heilmeyer nicht gesehen (70,88). Kühn und Schettler konnten in umfangreichen Untersuchungen die Wirkungslosigkeit von Cholin- und Methioninpräparaten bei der akuten Hepatitis nachweisen (99,143). Die Untersuchungsergebnisse von Bierfert und Wegner (1,19,139,184), die eine schnellere Remission der Hepatitis unter einer Therapie mit essentiellen Phospholipiden sahen, konnten wir nicht bestätigen. Unsere Untersuchungen stehen ebenfalls im Widerspruch zu Kautzsch, der zwar keine schnellere Ausheilung der Hepatitis unter der Therapie mit essentiellen Phospholipiden sah, aber einen schnelleren Abfall des Gesamtbilirubins beschrieb (88). Über die Wirkung der essentiellen Phospholipide gibt es zwar zahlreiche Untersuchungen (19,127,136,180,183), jedoch fehlt eine Doppelblindstudie.

Die Aussagekraft unserer Untersuchungen beschränkt sich auf "normal" verlaufende Fälle infektiöser Hepatitis und zwar lediglich auf die klinisch objektivierbaren Kriterien. Wir können keine Aussage darüber machen, ob das eine oder andere Medikament einen günstigeren Einfluß auf die Restitutio ad integrum des Leberparenchyms hat und damit im Hinblick auf mögliche Spätschäden besser wirksam ist. Dazu bedürfte es umfangreicher Nachuntersuchungen mit histologischen Kontrollen, die den Rahmen dieser rein retrospektiven statistischen Arbeit sprengen würden, aber parallel dazu durchgeführt werden.

Im folgenden Abschnitt sollen die Schwächen und möglichen Ansatzpunkte zur Kritik dieser Arbeit herausgestellt und diskutiert werden.

Ein möglicher Anlaß zur Kritik unserer Untersuchungsergebnisse könnte die im Vergleich zu anderen Arbeiten relativ klein erscheinende Fallzahl sein. Es ist dabei zu bedenken, daß die untersuchten Krankheitsverläufe eine Auswahl aus

einem Patientenkollektiv von insgesamt 558 Fällen darstellen. Durch diese Auswahl glauben wir die wichtigste Voraussetzung für eine Statistikstudie erfüllt zu haben, denn wir vergleichen damit nur Patienten, die zu Beginn der Erkrankung gleiche Voraussetzungen hatten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Laborwerte, Symptomatik etc.). Ein statistischer Test mit einer kleinen, aber homogenen Ausgangsgruppe ist sicher aussagekräftiger als eine Untersuchung an einer großen Patientengruppe, die unterschiedlich zusammengesetzt ist.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Kritik könnte die wenig exakte Definition der Therapiegruppen sein. In der Tat mußte bei der Dosierung der Medikamente ein Spielraum gegeben werden. Da die untersuchten Patienten von verschiedenen Ärzten behandelt wurden, ist eine unterschiedliche Dosierung nicht verwunderlich. Dieser Nachteil ist auf den retrospektiven Charakter unserer Untersuchung zurückzuführen und war nicht vermeidbar. Weiterhin fehlt in unserer Studie eine nicht behandelte Vergleichsgruppe, denn auch die ersatzweise aufgeführte Basistherapiegruppe ist strenggenommen nicht unbehandelt. Außerdem ist die Basistherapie auch Grundlage der anderen vier Therapiegruppen, so daß es sich in keinem Fall um eine Monotherapie handelt, die natürlich für wissenschaftliche Zwecke ideal wäre. Zusätzlich handelt es sich bei den Medikamenten der anderen vier Therapiegruppen um Mischpräparate, so daß im Falle einer Überlegenheit der einen Therapieform noch nicht klar wäre, welcher pharmakologisch wirksame Bestandteil den Therapieeffekt verursacht. Da wir jedoch in keinem Fall eine signifikante Wirksamkeit eines Medikamentes feststellen konnten, entfällt dieses Problem für unsere Untersuchung.

Einen Anlaß zur Kritik könnte auch unsere Definition der klinischen Heilung geben. Außer der Rückbildung sämtlicher subjektiver und objektiver Symptome galt nach unserer Definition ein Serumbilirubin von 1,2 mg % und eine SGPT-

Aktivität von weniger als 20 mU/ml als Zeichen der Heilung. Diese Laborwerte entsprechen zwar nicht den Normalwerten, doch wurden viele Patienten bei Erreichen dieser Grenzwerte entlassen. Da in allen Fällen eine kontinuierliche Rückläufigkeit zu verzeichnen war, ist aber anzunehmen, daß die Normalwerte nach der Entlassung erreicht wurden.

In diesem Zusammenhang soll auch noch über die Wahl der Serumbilirubinkonzentration und die SGPT-Aktivität als Verlaufskriterium der Hepatitis gesprochen werden (vgl. Abschnitt 4, S. 31,32). Die Beschränkung auf nur zwei Parameter ist sicherlich kritisierbar. Zur genauen Beschreibung der akuten Hepatitis gehörten natürlich auch die SGOT, SDH, alkalische Phosphatase, GLDH, Aldolase, Thromboplastinzeit, Gerinnungsfaktoren, LAP, BSG, Blutbild, Elektrophorese, Cholesterin, Bromsulphophtaleintest und Urinstatus (2,35,150,168,56). Es ist dabei allerdings zu bedenken, daß manche dieser Untersuchungen erst seit wenigen Jahren routinemäßig durchgeführt werden können und deshalb nur bei einem Teil unserer Patienten vorliegen, während andere bei der Hepatitis nicht sicher verändert sind. Das wichtige Verhalten der Thromboplastinzeit ließ sich leider nicht ermitteln, da das vorliegende Zahlenmaterial hierfür auf Grund der relativ seltenen Tromboplastinzeitangaben in den Krankengeschichten nicht ausreichte. Wir glauben trotzdem, eine Beschränkung auf zwei sehr wichtige und empfindliche Kriterien der gestörten Leberfunktion vertreten zu können. Die meisten Autoren halten eine Beschränkung auf diese beiden Parameter ebenfalls für statthaft (88,117,144).

Im folgenden Abschnitt sollen einige Eindrücke wiedergegeben werden, die wir bei der Auswertung der Krankengeschichten gewonnen haben.

Bei der Auswertung der 558 Krankengeschichten für unsere statistische Untersuchung ergaben sich einige Aspekte, von denen wir glauben, daß sie Anregungen für spätere Untersuchungen sein könnten:

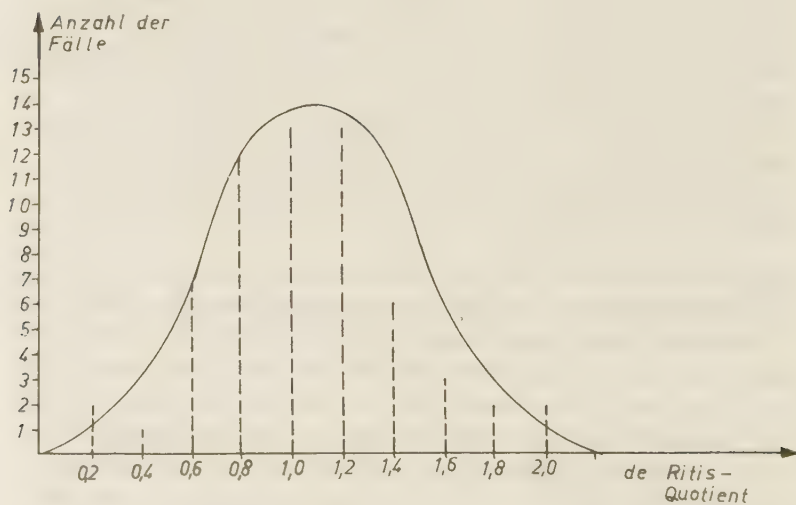
Uns schien, daß der von de Ritis eingeführte Quotient SGOT/SGPT kein Differentialkriterium zwischen akuter und chronischer Hepatitis oder Lebercirrhose ist (2,27,149). So fanden wir bei 61 Fällen mit histologisch gesicherter akuter Hepatitis einen Anteil von 42 % mit einem de Ritis-Quotienten von über 1 (s. Tabelle 6.1). Aus diesem Grund bezweifeln wir auch, daß bei 90 % aller Virushepatitiden (149) ein de Ritis-Quotient vorliegen soll, der kleiner als 1 ist. Uns schien vielmehr, als würde die Höhe des de Ritis-Quotienten einer Verteilung ähnlich der Gaußschen Glockenkurve folgen (s. Abbildung 6), wobei das Maximum etwa bei 1 liegen dürfte. Sollte sich unser Eindruck bestätigen lassen, bestünde allerdings eine Diskrepanz zu den topographischen Vorstellungen der Enzymlokalisation in der Leberzelle und dem Pathomechanismus der Zellschädigung (52,147,149,151,168). Danach müßte bei solchen Hepatitiden, bei denen die SGOT-Aktivitäten größer sind als die SGPT-Aktivitäten (= de Ritis-Quotient größer als 1), eine schwerwiegendere Zellschädigung eingetreten sein. Wir hatten jedoch nicht den Eindruck, daß diese Hepatitiden schwerer verlaufen, langwieriger sind, häufiger zur akuten Leberdystrophie neigen oder häufiger in eine chronische Verlaufsform übergehen, als jene mit einem de Ritis-Quotienten, der kleiner als 1 ist.

Ein weiterer Punkt, der uns bei unseren Auswertungen auffiel, war der offenbar günstige und relativ rasche Verlauf von solchen Hepatitiden, bei denen zu Anfang besonders hohe Aktivitäten der Transaminasen vorlagen. So fanden wir unter den 558 ausgewerteten Krankengeschichten 24 Fälle mit Transaminasen von über 1000 mU/ml. Der Durchschnittswert der SGPT-Aktivität betrug 1303 mU/ml, die SGOT-Höhe lag im Mittel bei 1200 mU/ml, das durchschnittliche Gesamtbilirubin betrug 10,3 mg %. Trotz der sehr hohen Transaminasenaktivitäten und damit stärkeren Leberparenchymschädigung (27,147,149) fanden wir keine verlängerte Ausheilungsdauer. Der Mittelwert der Gesamtliegedauer sowie

de Ritis-Quotient	Anzahl der Fälle
0 - 0,2	2
0,21 - 0,4	1
0,41 - 0,6	7
0,61 - 0,8	12
0,81 - 1,0	13
1,01 - 1,2	13
1,21 - 1,4	6
1,41 - 1,6	3
1,61 - 1,8	2
1,81 - 2,0	2

Tabelle 6.1

Abbildung 7:



der dazugehörige Medianwert lagen im gleichen Bereich wie die entsprechenden Werte derjenigen Hepatitiden, die eine durchschnittliche Aktivitätserhöhung der Transaminasen aufwiesen (s. Tabelle 6.2). Berechnet man die durchschnittliche Liegedauer der Hepatitiden, bei denen die SGOT- oder SGPT-Aktivität über 1300 mU/ml lagen, so erhält man sogar deutlich niedrigere Werte. Dieser Befund ist jedoch in Anbetracht der sehr niedrigen Fallzahlen mit Skepsis zu betrachten, zumal eine statistische Überprüfung keine Signifikanz ergab (p größer als 0,05) (s. Tabelle 6.3). Wir hatten den Eindruck, als verliefen gerade diese Hepatitiden komplikationsärmer als solche mit besonders niedrigen oder durchschnittlichen Aktivitätserhöhungen. So fanden wir bei keinem einzigen Fall den Ausgang in eine akute Leberdystrophie oder eine chronisch-progrediente Form. Sollten sich diese Eindrücke bestätigen lassen, so stünden auch sie sicherlich im Gegensatz zu den physiologisch-chemischen bzw. pathologisch-anatomischen Vorstellungen.

Mittelwert SGOT	1200	mU/ml
Mittelwert SGPT	1303	mU/ml
Mittelwert Liegedauer	38	Tage
Medianwert SGOT	1153	mU/ml
Medianwert SGPT	1255	mU/ml
Medianwert Liegedauer	36,5	Tage

Tabelle 6.2

Mittelwert SGOT	1443	mU/ml
Mittelwert SGPT	1576	mU/ml
Mittelwert Liegedauer	34,4	Tage
Medianwert SGOT	1304	mU/ml
Medianwert SGPT	1457	mU/ml
Medianwert Liegedauer	30	Tage

Tabelle 6.3

Vergleiche hierzu Tabelle 3.7

Da man die Höhe der Serumaktivitäten proportional zum Grad der Leberschädigung setzen kann (150), wäre nicht einzu-sehen, warum eine schwerer geschädigte Leber besser oder genau so schnell heilen soll wie eine weniger schwer ge-schädigte. Zu diesem Fragenkomplex gehört auch zweifellos die Feststellung, daß subakute oder schleichend verlaufen-de Hepatitiden eher eine chronische Verlaufsform annehmen. Wahrscheinlich dürfte hierbei die immunologische Abwehrlage des Organismus eine entscheidende Rolle spielen (180).

Abschließend sei noch ein weiterer Punkt bemerkt, der uns einer Überprüfung wert zu sein scheint: Wir fanden in vie-len Fällen eine auffallende Diskrepanz zwischen der Höhe des Serumbilirubinspiegels und der Höhe der Transaminasen-aktivitäten. Offenbar besteht keine feste Relation zwischen der Leberparenchymschädigung (= Höhe der Enzymaktivitäten) und dem Bilirubintransport in der Leberzelle bzw. dem Leber-gewebe. Andererseits sahen wir auch einige Hepatitiden, bei denen stärkste Erhöhungen des Serumbilirubinspiegels bei nur mäßiger Erhöhung der Enzymaktivitäten vorlagen, ohne daß etwa eine Cholestase bestand. Zu keiner der beiden ge-schilderten Hepatitisformen fanden wir in der Literatur Hinweise.

Abschließend betonen wir nochmals, daß es sich bei den auf-geführten Problemen um Eindrücke handelt, die einer genau-en Überprüfung bedürfen. Wir meinen, daß der Sinn einer Dissertation unter anderem auch darin besteht, Anregungen für andere wissenschaftliche Untersuchungen zu geben.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde an 558 Krankengeschichten des Klinikums Westend aus dem Zeitraum von 1960-1971 untersucht, ob sich der Verlauf der Hepatitis infectiosa medikamentös beeinflussen läßt. Es konnten fünf verschiedene Therapiegruppen aufgestellt werden, denen die Patienten zugeordnet wurden. In einem Ausleseverfahren sortierten wir alle Patienten aus, die keine "leere" Leberanamnese hatten, deren subjektive und objektive Symptome nicht typisch waren und deren Laborwerte einen von uns willkürlich festgesetzten Toleranzbereich überschritten. Durch dieses Verfahren wurde gewährleistet, daß für die anschließende statistische Untersuchung, gemessen an den Ausgangswerten, eine homogene Grundgesamtheit zur Verfügung stand. Mittels zweier unabhängiger statistischer Testverfahren, dem Kruskal- und dem Wilcoxon-Test, wurde geprüft, ob eine der Therapieformen Verlauf und Dauer der Hepatitis infectiosa signifikant beeinflußt. Es konnte bei keiner der Therapieformen eine statistisch nachweisbare Verkürzung der Krankheitsdauer oder ein schnellerer Abfall der pathologischen Laborwerte festgestellt werden. Die gefundenen Ergebnisse stimmen mit denen der meisten anderen Autoren überein, wenngleich zum Teil auch gegenteilige Untersuchungen vorliegen. Wir betonen, daß aus den Ergebnissen unserer Statistikstudie keinerlei Rückschlüsse darauf gezogen werden können, ob eines der untersuchten Medikamente im Stande ist, posthepatitische Komplikationen zu verhindern. Dazu bedürfte es weiterer umfangreicher Untersuchungen, die nicht in den Rahmen dieser Arbeit gepaßt hätten.

8. Literaturverzeichnis

1. Airo, R., G. Gianelli, D. Ebbli u. V. Grandini: Phospholipide in der Behandlung von Leberleiden, Medizin heute 10 (1961) 16
2. Alexander, M. u. H.J. Raettig: Infektionsfibel, Georg Thieme, Stuttgart 1968
3. Almeida, J.D. u. A.P. Waterson: Das Australia-Antigen und seine Beziehungen zur Hepatitis, Internist 11 (1970) 73
4. Anders, W.: Die Epidemiologie der Hepatitis infectiosa, Münch. Med. Wschr. 111 (1969) 829
5. Atermann, K.: Selenium, liver necrosis and depigmentation of incisors in the rat, Brit. J. Nutr. 13 (1959) 38
6. ders.: The role of the adrenal cortex in experimental dietary liver necrosis, Beitr. Path. 146 (1972) 162
7. Baetgen, D.: Ergebnisse der Behandlung der Hepatitis epidemica im Kindesalter mit hohen Dosen Ascorbinsäure in den Jahren 1957/58, Med. Wschr. 15 (1961) 30
8. Baker, H. u. O. Frank, H. Ziffer, S. Goldfarb, C.M. Leevy u. H. Sobotka: Effect of hepatic disease on liver B-Complex vitamin titers, Amer. J. clin. nutr. 14 (1962) 2
9. Bartelheimer, H. u. Jores, A.: Klinische Funktionsdiagnostik, Georg Thieme, Stuttgart 1964
10. Beck, K. u. E. Richter: Über die Wirkung von Glucose und Fructose auf die Glucuronidbildung beim gesunden Menschen, Klin. Wschr. 40 (1962) 75
11. Beck, K., P.M. Reisert u. H.W. Bayer: Über den Einfluß synthetischer Glucocorticoide auf die Bildung und Ausscheidung gepaarter Glucuronsäuren, Klin. Wschr. 42 (1964) 524
12. Beck, K., F. Azini u. P.M. Reisert: Über den Einfluß synthetischer Glucocorticoide auf die Bildung und Ausscheidung gepaarter Glucuronsäuren, Klin. Wschr. 45 (1967) 428

13. Beckmann, K., W. Müller u. V. Wiedemann: Die Aureomycin-behandlung der Hepatitis epidemica, Dtsch. Med. Wschr. 79 (1954) 271
14. Begemann, H.: Akute und chronische Lebererkrankungen, Georg Thieme, Stuttgart 1966
15. Bengmark, S. u. R. Olsson: Effect of vitamine B12 on liver regeneration after carbontetrachloride injury, Lab. Invest. 11 (1962) 199
16. Beigelböck, W.: Neuere Erkenntnisse über Klinik und Behandlung der infektiösen Hepatitis, Wien. med. Wschr. 109 (1959) 311
17. Benhamon, J.P.: Etude critique des traitements actuels de l'insuffisance hepatique grave. Rev. franc. Etud. clin. biol. 13 (1968) 651
18. Bianchi, L.: Pathologische Anatomie der Virushepatitis, Münch. med. Wschr. 111 (1969) 822
19. Bierfert, E.: Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit Essentiale 303, Med. u. Ernähr. 5 (1964) 205
20. Blum, A., R. Stutz, V.P. Haemmerli, P. Schmid u. M. Schmid: Verlauf der Hepatitis epidemica mit und ohne Steroidtherapie, Helv. med. acta 33, Suppl. 46 (1966) 155
21. Boeder, K.J., H. Schmid u. A. Khamsi: Therapie akuter und chronischer Lebererkrankungen mit einer Vitamin B12 Kombination und anabolen Hormonen, Med. Welt 14 (1966) 730
22. Boerner, E.: Hepatitisverlauf mit und ohne Vitamin B12-Folsäure-Therapie, Med. Welt 24 (1970) 1107
23. Böttner, H. u. H.W. Reinecke: Leberzirrhose und Fettleberbefunde in unserem Krankengut, Med. Klin. 52 (1963) 2143
24. Boller, R. u. Partilla, H.: Das weitere Schicksal von Hepatitiskranken - Therapie und Entlassungsbefund, Med. Klin. 59 (1964) 259
25. Brodersen, M.: Bedeutung des Australia-Antigens für die Hepatitisdiagnose und -prophylaxe, Med. Klin. 66 (1971) 1359

26. Brühl, W.: ABC für Leberkranke, Georg Thieme, Stuttgart 1962
27. ders.: Leber- und Gallenwegserkrankungen, Georg Thieme, Stuttgart 1970
28. Büchner, F.: Das bioptische histologische Bild der Hepatitis epidemica, Klin. Wschr. 23 (1944) 346
29. Campbell, R.E. u. F.W. Pruitt: Vitamin B12 in the treatment of viral hepatitis, Am. J. m. Sc. 224 (1952) 252
30. dies.: The effect of Vitamin B12 and folic acid in the treatment of viral hepatitis, Am. J. m. Sc. 229 (1955) 8
31. Chalmers, T.C., R.D. Eckhard, W.E. Reynolds, J.G. Cigarroa jr., N. Deane, R.W. Reifenstein, C.W. Smith u. C.S. Davidson: The treatment of infectious hepatitis. Controlled studies of the effect of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. J. clin. Invest. 3 (1955) 1163
32. Chalmers, T.C. u. G.F. Grady: Viral hepatitis, Practitioner 191 (1963) 11
32. ders.: Pathogenesis and treatment of the hepatic failure, New engl. J. Med. 263 (1960) 77
34. Chirurg, W.K., G.K. Moon, R.K. Gershon, A.M. Prince u. H. Popper: Anicteric hepatitis in Korea. II. serial histologic studies
35. Colombi, A., H. Thölen, G. Engelhart, F. Duckert, Y. Hecht u. F. Koller: Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis, Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 1716
36. Colwell, A.R.: Occurence of accumulation of fat in the liver and its relation to excess weight gain in patients convalescing from viral hepatitis, Ann. Int. M. 41 (1954) 963
37. Conrad, M.E.: Infectious hepatitis in military populations. Bull. N.Y. Acad. Med. 45 (1969) 167

38. Creutzfeld, W., H.J. Severidt, H. Schmitt, E. Gallasch, H.J. Arndt, H. Brachmann, G. Schmidt u. V. Tschaep: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis, Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 1813
39. Crews, R.H. u. W.W. Falcoon: The fallacy of a low-fat diet in liver disease, J.A.M.A. 181 (1962) 759
40. Culbertson, J.W., R.W. Wilkins, F.J. Ingelfinger u. S.E. Bradley: The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects. J. clin. Invest. 30 (1951) 305
41. Damoclaran, K.: Infective hepatitis and portal cirrhosis, Brit. med. J. 6 (1949) 1932
42. Davoser Diskussion um die Volksseuche Hepatitis, in: Selecta 15 (1969) 1213
43. Demling, L. u. R. Gromotka: Über den Einfluß von heißen Kataplasmen und Bettruhe auf die Durchblutung der menschlichen Leber in therapeutischer Sicht. Klin. Wschr. 38 (1960) 599
44. Demling, L.: Die Therapie der akuten Hepatitis, Med. Klin. 58 (1963) 723
45. ders.: Therapie der Hepatitis und Zirrhose, Münch. med. Wschr. 44 (1966) 2231
46. Dittrich, H. u. E. Seifert: Die klinische Verwendbarkeit der Thioctsäure, Münch. med. Wschr. 104 (1962) 2053
47. Dobiás, G.: Die immunpathologischen Beziehungen der Leberkrankheiten, Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 1836
48. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, J.R. Geigy, Basel 1960
49. Drews, J. u. V. Sachs: Untersuchungen zur Spezifität des Australia-Antigen-Nachweises, Dtsch. med. Wschr. 25 (1972) 971
50. Ducci, H.: Cortisone in Hepatitis, recovery in five comatose cases, Gastroenterology 21 (1952) 357
51. Eger, W.: in: The Liver Academic Press, New York 1964
52. Eisenburg, J.: Diagnostische Interpretation von Serumenzymveränderungen bei Lebererkrankungen, Fortschr. d. Med. 86 (1968) 849, 903

53. Erb, W.: Accelerierte Cirrhose-Entwicklung nach Hepatitis, Dtsch. Arch. Klin. Med. 240 (1965) 268
54. Evans, A.S., H. Sprinz u. R.S. Nelson: Adrenal hormone therapy in viral hepatitis. Ann. intern. med. 38 (1953) 1115
55. Fahrländer, H., F. Huber u. G. Engelhart: Chronische virusinduzierte Hepatitis, Schweiz. med. Wschr. 98 (1968) 363
56. Fintelmann, V. u. H. Lindner: Diagnostische Bedeutung der Cholinesterase bei Lebererkrankungen, Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 469
57. Franken, F.H.: Sedativa und Lebererkrankungen, Dtsch. med. Wschr. 11 (1972) 433
58. Gallagher, N.D. u. S.J. Goulston: Persistent acute viral hepatitis, Brit. med. J. 5282 (1962) 906
59. Gertzen, O.: Diet in the treatment of acute hepatitis, Brit. med. J. 4663 (1950) 1166
60. Graef, H.: Aureomycin und Chloromycetin in der Behandlung der Hepatitis epidemica, Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) 986
61. Gros, H.: Die Cholinbehandlung schwerer Leberparenchymschäden, Dtsch. med. Wschr. 74 (1949) 440
62. ders.: Kritische Bemerkungen zur Glucocorticoidtherapie bei chronischen Lebererkrankungen, Med. Klin. 58 (1963) 726
63. ders. u. E. Mückler: Über die Behandlung akuter und chronischer Leberkrankheiten mit einem neuen Vitamin-Kombinationspräparat, Med. Welt 52 (1961) 2737
64. Gülzow, M.: Zur Äthioninpancreatitis der Ratte, Dt.Z. Verdau- u. Stoffwechselkr. 20 (1960) 118
65. Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
66. Haug, H.: Besondere Verlaufsformen der epidemischen Virushepatitis, Münch. med. Wschr. 109 (1967) 708
67. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Georg Thieme, Stuttgart 1969

68. Heilmeyer, L., F.R. Schmidt u. H.A. Kühn: Erfahrungen mit der Cortisonbehandlung bei Virushepatitis, Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 992
69. Heilmeyer, L. u. K. Beck: Zur Therapie der akuten Virushepatitis, Wien. klin. Wschr. 78 (1966) 687
70. dies.: Zur Therapie der akuten Virushepatitis, Münch. med. Wschr. 15 (1969) 837
71. Heinrich, H.C.: Vitamin-Stoffwechsel und Vitamin-Therapie bei Lebererkrankungen, Med. Welt (1966) 1791
72. Heinsius, H.: Inauguraldissertation Freiburg 1966
73. Henneberg, J.: Zum Problem der Aetiologie der Hepatitis infectiosa, Münch. med. Wschr. 109 (1957) 2525
74. Hofmann, H.: Statistische Untersuchungen über den Normalverlauf der Virushepatitis, Dtsch.Z. Verdau- u. Stoffwechselkr. 17 (1957) 70
75. Hove, E.L. u. J.O. Hardin: Effect of vitamins E, B12 and folacin on CCl_4 toxicity and protein utilization in rats, Proc. Soc. exper. Biol. 77 (1951) 502
76. Hübener, H.J.: Biochemie der Nebennierenrindenhormone, Georg Thieme, Stuttgart 1965
77. ders.: Die physiologische Funktion der Nebennierenrindenhormone als Enzym-Induktoren, Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 438
78. Jain, A.C. u. D.P. Mukerji: Observations on the therapeutic value of intravenous B12 in infective hepatitis, J. Indian med. Ass. 35 (1960) 502
79. ders.: Vitamin B12 Therapie bei der infektiösen Hepatitis, Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 695
80. Jantschew, W. u. E. Jordanow: Die Bedeutung der frühen Hospitalisierung für den klinischen Verlauf der infektiösen Hepatitis, Zschr. Inn. Med. 18 (1963) 654
81. Joseph, K. u. E.H. Graul: Die Leberszintigraphie, Dtsch. Ärztebl. 12 (1969) 785
82. Kaboth, V.: Au-SH-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern, Dtsch. med. Wschr. 43 (1970) 2157
83. Kärst, W.: Die besonderen Schwierigkeiten bei der gutachterlichen Beurteilung der Virushepatitis als Berufskrankheit, Med. Sachverst. 12 (1968) 261

84. Kalk, H. u. F. Büchner: Das bioptische Bild der Hepatitis epidemica, *Klin. Wschr.* 24-25 (1947) 874
85. ders. u. E. Wildhirt: Die Diät bei der Handlung akuter und chronischer diffuser Leberparenchymschäden, *Dtsch. med. Wschr.* 77 (1952) 1052
86. dies.: Die Therapie der akuten Leberdystrophie, *Therapiewoche* 5 (1954) 111
87. Kalk, H.: Viral hepatitis and its sequelae. *Epidemiology and clinical aspects*, *Helv. med. acta* 28 (1961) 382
88. Kautzsch, E.: Therapievergleiche bei akuter Hepatitis epidemica, *Med. Klin.* 60 (1965) 1401
89. Keleman, L., C. Hadnagy, D. Szilagyi u. A. Paleucsav: Treatment of acute Hepatitis with vitamin B12, *Int. Z. Vitaminforsch.* 31 (1961) 307
90. Kirchmair, H.: Die Hepatitis epidemica im Kindesalter und ihre Behandlung mit hohen Dosen Ascorbinsäure, *Dtsch. Ges.wesen* 12 (1957) 1525
91. Kommerell, B. u. G. Schettler: Die Glucocorticoidtherapie bei akuter Virushepatitis und ihren Folgekrankheiten, *Münch. med. Wschr.* 4 (1969) 180
92. Krassnitzky, O., F. Pesendorfer u. F. Wewalka: Australia-SH-Antigen und Lebererkrankungen, *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970) 249
93. Kreutz, F.H.: Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten, *Internist* 7 (1966) 13
94. Krieg, D. u. E. Weigl: Epidemiologische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Leberzirrhose, *Acta hepatosplen.* 16 (1969) 25
95. Krikler, D.M. u. B. Zilberg: Activity and hepatitis, *Lancet* 2 (1966) 1046
96. Krugman, S., J.P. Giles u. J. Hammond: Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection, *J.A.M.A.* 200 (1967) 365
97. Kuchmeister, H.: Hinweis auf Vitamin C und P in der Lebertherapie, *Verh. Dtsch. Gesellsch. Verdau- u. Stoffwechselkr.* (1950) 254

98. Kuhn, H.A.: Die Therapie der Virushepatitis, Verh. Dtsch. Gesellsch. Inn. Med. 63 (1957) 266
99. ders. u. H. Bauer: Vergleichende Therapie der akuten Virushepatitis, Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 1956
100. ders.: Die Diätbehandlung der Leberkrankheiten, Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 891
101. ders. u. E. Kuntz: Behandlung der akuten Virushepatitis, Med. Klin. 62 (1967) 1853, 1893
102. Kuntz, E. u. P. Neumann-Mangold: Die akute Aerorale Trichloräthylenvergiftung, Med. Welt (1965) 2872
103. Kunkel, H. u. A.M. Bongioranni: Effects of ACTH in patients with liver disease, J. clin. Invest. 29 (1950) 798
104. Kuschinsky, G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Georg Thieme, Stuttgart 1970
105. Laszlo, B.: Changes of the soft palate in virus hepatitis, Orv. Hetil. 95 (1954) 265
106. 6. Lebertagung der Sozialmediziner in Bad Mergentheim, Med. u. Ern. 10 (1969) 239
107. Leuthardt, F.K.: Der Fructosestoffwechsel, Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 455, 487
108. Lichtenstern, H.: Manuskript und Drucklegung wissenschaftlicher Arbeiten, Goldmann, München 1971
109. Lindner, H.: Der heutige Stand der Hepatitis-Bekämpfung, Dtsch. Ärztebl. 11 (1965) 622
110. ders.: Grenzen und Gefahren der perkutanen Leberbiopsie, Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 622
111. ders.: Die perkutane Leberbiopsie, Gräefeling 1970
112. Magyar, J.: Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, Akademie Verlag, Berlin 1961
113. Markoff, N.: Corticosteroide bei Cholostase, Schweiz. med. Wschr. 94 (1964) 507
114. Maros, T., G. Hadnagy, K. Seress-Sturm, M. Csisky u. J. Koracs: The effect of vitamin B12 and cortisone on the regeneration of the rat liver, Int. Z. Vitaminforsch. 31 (1961) 303

115. Martini, G.A.: Diättherapie bei Leberkrankheiten, Dtsch. med. J. 12 (1961) 140
116. ders.: Almanach der Leber-, Gallen- u. Pancreas-erkrankungen, Lehmann, München 1963
117. ders. u. G. Strohmeyer u. W. Dölle: Was ist gesichert in der Therapie von Leberkranken? Internist 12 (1969) 446
118. Matveev, A.A. u. D. Lapushinsky: Diagnosis, treatment and prophylaxis of acute dystrophy (necrosis) of the liver in infections hepatitis (Botkin's disease), Tev. Arch. 12 (1971) 39 Moskau
119. Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Klinische Untersuchungen zur immunologischen Spezifität des Leberparenchyms, Arch. klin. Med. 215 (1968) 107
120. Müller, R., J.R. Kalden, B. Baruth u. H. Deicher: Australia-Antigen bei chronisch aggressiver Hepatitis und Leberzirrhose, Dtsch. med. Wschr. 10 (1972) 369
121. Muting, D.: Die Entgiftungsleistung der Leber bei Leberkrankheiten, Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 130
122. ders. u. G. Mehler: Zur Epidemiologie und Klinik der akuten Hepatitis, Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1985
123. Nelson, R.S., H. Sprinz, W.P. Colbert jr. u. M. Knowlton: Effect of physical activity on recovery from hepatitis. A. follow up study two to three years after onset of disease, Am. J. Med. 15 (1954) 780
124. Nissen, K.: Neues auf dem Gebiet der Inneren Medizin, Der Landarzt 34 (1961) 1335
125. Patek, A.J., J. Post, O.P. Ratnoff, H. Mankin u. R.W. Hillman: Dietary treatment of cirrhosis of the liver, J.A.M.A. 138 (1948) 543
126. Patterson, P.R., J.F. Dingman, H. Swachman u. G.W. Thorn: Choleretic action of cortisone, New Engl. J. Med. 251 (1954) 502
127. Platzer, S.: Steroide bei Leberkrankheiten, Med. Welt 39 (1965) 2218

128. Petzold, H. u. E. Rosam: Der Einfluß von essentiellen Phospholipiden auf die Äthioninschädigung der Rattenleber, Dtsch. Z. Verdau- u. Stoffwechselkr. 23 (1963) 145
129. Popper, H. u. Schaffner, F.: Die Leber, Georg Thieme, Stuttgart 1961
130. Reich, N.E.: Moderate fats in infectious hepatitis, new concept based on recent advances, Am. J. Digest. Dis. 14 (1947) 281
131. Repsher, L.H. u. K.H. Freebern: Effects of early and rigorous exercise on recovery from infectious hepatitis, New Engl. J. Med. 281 (1969) 1393
132. ders.: Ethics of post-hepatitis exercise, New Engl. J. Med. 282 (1970) 876
133. Reynolds, T.B., M.A. Davis, R.L. Peters u. A.G. Redeker: Appraisal of the mortality in acute fulminant viral hepatitis, New Engl. J. Med. 278 (1968) 1248
134. Richter, E., W. Zilly, D. Brachtel u. S. Becker: Zur Frage der Barbiturattoleranz bei Patienten mit akuter Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 7 (1972) 254
135. Rissel, E.: Die Behandlung der akuten Hepatitis, Therapiewoche 12 (1962) 2
136. de Ritis, F., G. Giusti u. L. Malucci: Negative results of prednisone therapy in viral hepatitis, Lancet (1964) 533
137. Rottini, E., F. Bazzanella, G. Marri u. A. Venerando: Zur Behandlung verschiedener Formen von Leberinsuffizienz mit "essentiellen" Phospholipiden, Med. Mschr. 17 (1963) 28
138. Sachs, L.: Statistische Methoden und ihre Anwendung, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
139. Sakai, Y., T. Sekihara u. M. Sano: Zur intravenösen Behandlung von Lebercoma und Zirrhose mit Essentiale 303, Therap. Umschau 19 (1962) 377
140. Sanwald, R. u. T. Sauerbruch: Au-SH-Antigen bei Blutspendern und Empfängern, Dtsch. med. Wschr. 43 (1970) 2153

141. Schaefer, A.E., W.D. Salomon u. D.R. Strength: Inter-relationship of vitamin B12 and choline, Proc. Soc. Exp. Biol. 71 (1949) 193
142. Schettler, G.: Die Therapie der Virus-Hepatitis und ihrer Folgezustände, Ther. d. Gegenwart 101 (1962) 197
143. ders.: Behandlung der Lebererkrankungen in der Praxis, Fortschr. d. Med. 82 (1964) 535
144. ders.: Die Behandlung der Hepatitis in der Praxis, Therapiewoche 18 (1970)
145. ders.: Innere Medizin, Georg Thieme, Stuttgart 1970
146. Schiff, L.: The use of steroids in liver disease, Medicin 45 (1966) 565
147. Schmid, M.: in: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme, Stuttgart 1970
148. Schmidt, E.: Enzymdiagnostik: Methodik und Interpretation, Therap. Berichte Bayer 2 (1971) 137
149. Schmidt, E. u. Schmidt, F.W.: Enzymfibel, Böhringer und Söhne, Mannheim 1966
150. Schmidt, F.W.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen, Internist 8 (1967) 431
151. Schmidt, F.W. u. E. Schmidt: Enzymdiagnostik der Lebererkrankungen, Schweiz. med. Wschr. 99 (1969) 514
152. Schneiderbauer, A., A. Schub u. E. Lhotka: Zur Prognose der Virushepatitis, Wien. med. Wschr. 112 (1962) 945
153. Schober, A. u. Thomssen: Australia-Antikörper bei Normalpersonen und Serumhepatitis-Rekonvaleszenten, Dtsch. med. Wschr. 24 (1972) 939
154. Seifert, E.: Verlaufsbeobachtungen bei akuter Virushepatitis, Wien. Klin. Wschr. 78 (1966) 736
155. Selmair, H., E. Wildhirt u. V. Junge: Nachuntersuchungen über die Prognose der Virushepatitis, Med. Klin. 64 (1969) 103
156. Selmair, H.: Zur Bedeutung, Systematik und Diagnostik der chronischen Hepatitis, Med. Mitteilungen 31 (1970)
Schering AG, Berlin/Bergkamen 1970

157. Seydl, G.: Beitrag zur Cholintherapie akuter Leberparenchymerkrankungen, Dtsch. med. Wschr. 74 (1949) 511
158. Sherlock, Sh.: Krankheiten der Leber- und Gallenwege, Lehmann, München 1965
159. dies.: Diseases of the liver and the biliary system, Blackwell, Oxford - Edinburgh 1968
160. dies.: The treatment of hepatitis, Bull. N.Y. Acad. Med. 45 (1969) 189
161. dies.: Detection of a new serum antigen in three epidemics of short-incubation hepatitis, Lancet 2 (1970) 579
162. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart 1970
163. Siede, W. u. A. Klamp: Die Behandlung der Virushepatitis mit Prednison, Med. Klinik 51 (1956) 2210
164. ders.: Die Eiweiß-Therapie der Leber, Regensburger Jb. Ärztl. Fortbild. 6 (1958) 156
165. ders. u. A. Klamp: Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit Corticoid-Derivaten, Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 333
166. ders. u. A. Klamp: Die derzeitige Behandlung der akuten Virushepatitis, Münch. med. Wschr. 105 (1963) 13
167. ders.: Therapie der akuten Hepatitis, Münch. med. Wschr. 36 (1968) 2022
168. ders.: Klinik der akuten Virushepatitis, Med. u. Ernähr. 10 (1969) 241
169. ders. u. R. Kröhl: Zeitgemäße Diagnostik von Leberkrankheiten, Dtsch. Ärzteblatt 34 (1972) 2189 u. 35 (1972) 2239
170. Steigmann, F. u. H. Schifter: Vitamin K therapy in liver disease, need for a revaluation, Am. J. Gastroent 31 (1959) 369
171. Stille, W., B. Kunkel u. K. Neger: Austernhepatitis, Dtsch. med. Wschr. 5 (1972) 145
172. Strohmeier, G.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Eisenresorption bei Leberkranken, Klin. Wschr. 41 (1963) 915

173. Sudhof, H.: Therapie, ein kurzes Handbuch, 1971
174. Swift, W.E. u. W.P. Havens: Clinical course of viral hepatitis and the effect of exercise during convalescence, Am. J. Med. (1950) 614
175. Szabo, L.: Klinische Behandlung akuter und chronischer Lebererkrankungen, Zeitschr. f. Allgemeinmed. 4 (1972) 181
176. Thaler, H.: Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen, Dtsch. med. Wschr. 19 (1968) 369
177. ders.: Leberbiopsie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
178. ders.: Vitamintherapie bei Leberkrankheiten, Dtsch. med. Wschr. 30 (1970) 1581
179. Thölen, H., A. Colombi, F. Duckert, F. Huber, H.R.Müller u. F. Bigler: Effects of a treatment with coenzyme A, lipoic acid, diphosphopyridine nucleotide and cocarboxylase on endogenous hepatic coma, Helv. med. acta 33 (1967) 492
180. Vorländer, K.O. u. W.K. Selbach in: Akute und chronische Leberkrankheiten, Georg Thieme, Stuttgart 1966
181. Wallhöfer, H. u. M. Hanusch: Essentielle Phospholipide bei Lebererkrankungen, Wien. med. Wschr. 117 (1967) 488
182. Wannagat, L.: Die akute Hepatitis, Georg Thieme, Stuttgart 1970
183. Ward, R. u. Krugman, S.: Clinical and experimental studies on infectious hepatitis, Pediatrics 22 (1958) 1016
184. Wegner, H.: Essentielle Phospholipide in der Therapie der Hepatitis infectiosa, Münch. med. Wschr. 107 (1965) 227
185. Weigl, E.: Epidemiologische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Leberzirrhose, Acta hepatisplen 16 (1969) 25
186. Weise, H.J.: Zur gegenwärtigen Kenntnis der Epidemiologie der Virus-Hepatitis, Zeitschr. f. Allgemeinmed. 8 (1972) 365

187. Weizel, A.: Leberbiopsie, Diagnostik 5 (1972) 114
188. Wepler, W.: Klinische Histopathologie der Leber, Georg Thieme, Stuttgart 1968
189. Wildhirt, E.: Vitamin C Behandlung der akuten Hepatitis, Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1181
190. ders.: Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit Orotsäure und Cholin, Ther. Umschau 19 (1962) 387
191. Williams, R.: The place of steroid therapy in the treatment of liver disease, Med. Clin. N. Amer. 47 (1963) 801
192. Wüst, H., K. Ewe, K. Elster u. H. Schön: Vergleich von Transaminaseaktivität im Serum und histologischem Leberbefund bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, Z. Gastroent. 1 (1963) 47
193. Zimmermann, G.: Vergleichende Untersuchungen bei schweren und mittelschweren akuten Virushepatitiden mit und ohne Prednisolonbehandlung, Inaugural-Disser-tation, Freie Universität Berlin 1966
194. Zollinger, H.U.: Pathologische Anatomie der Virushepatitis, Münch. med. Wschr. 111 (1969) 817

Frau Professor Dr. med. Alexander möchten wir für die Überlassung des Themas und besonders für die mannigfaltige und freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation unseren Dank aussprechen.

Herzlich danken wir Herrn Professor Dr.Dr. G. Fuchs und seinen Mitarbeitern im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin für die wertvollen Ratschläge bei der Anwendung statistischer Verfahren.

Leonore Albert

Lebenslauf

Am 13.11.1947 wurde ich als fünfte Tochter des Arztes Dr. Wolfgang Albert und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Annemarie Albert, geb. Rietschel, in Großpostwitz Kreis Bautzen geboren. Nach dem Besuch der Grund- und Oberschule in Berlin begann ich 1967 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Das zweite klinische Semester legte ich an der Ludwig Maximilians Universität in München ab. Im Februar 1973 bestand ich das Staatsexamen.

Gerhard Rasch

Lebenslauf

Am 3.3.1945 wurde ich als zweiter Sohn des Hauptmanns Walter Rasch und seiner Ehefrau Margarete, geb. Wiermann, in Stendal/Altmark geboren.

Nach Abschluß meiner Schulausbildung in Berlin studierte ich von 1964 bis 1970 an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Im August 1970 bestand ich das Staatsexamen, am 1.10.1971 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seither arbeite ich als Stationsarzt auf der Inneren Abteilung einer Privatklinik.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistraße 106
Tel.: 312 88 85 · 313 81 98

